

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGREGATION

du 3 mai 1909.

Section d'histoire naturelle et de pharmacie. — Pharmacie.

ALTÉRATIONS ET CONSERVATION

DES

MÉDICAMENTS CHIMIQUES ET GALÉNIQUES

PAR

HENRI HÉRISSEY

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PRÉPARATEUR DU COURS DE PHARMACIE GALÉNIQUE À L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
PHARMACIEN DES HÔPITAUX DE PARIS

PARIS

IMPRIMERIE LEVÉ

17, RUE CASSETTE

—
1909

ALTÉRATIONS ET CONSERVATION
DES
MÉDICAMENTS CHIMIQUES ET GALÉNIQUES

JUGES DU CONCOURS

MM. GUIGNARD, *Président* ;
BOURQUELOT ;
RADAIS ;
PERROT ;
GRIMBERT ;
JADIN ;
GRELOT.

JUGES SUPPLÉANTS

MM. COUTIÈRE ;
GUÉRIN ;
GUÉGUEN ;
LUTZ.

CANDIDATS

MM. HÉRISSEY ;
JAVILLIER.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION

du 3 mai 1909.

Section d'histoire naturelle et de pharmacie. — Pharmacie.

ALTÉRATIONS ET CONSERVATION

DES

MÉDICAMENTS CHIMIQUES ET GALÉNIQUES

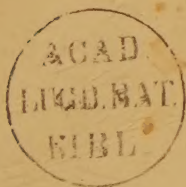
PAR

HENRI HÉRISSEY

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PRÉPARATEUR DU COURS DE PHARMACIE GALÉNIQUE À L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
PHARMACIEN DES HÔPITAUX DE PARIS



PARIS
IMPRIMERIE LEVÉ
47, RUE CASSETTE

1909

INTRODUCTION

Les médicaments ne conservent pas, à l'état immuable, les propriétés qu'ils possèdent au moment de leur préparation. Soumis à une loi générale à laquelle n'échappe aucun corps animé ou inanimé, ils éprouvent, sous des influences multiples, des modifications de nature très diverse ; en un mot, ils s'altèrent. Plus ou moins rapides, plus ou moins profondes, ces modifications sont parfois pratiquement négligeables ; toutefois, il n'est peut-être pas un seul médicament qui leur échappe, lorsque les influences susceptibles de les produire s'exercent d'une façon suffisamment prolongée.

On peut donc dire que tout médicament que l'on vient de préparer entre aussitôt en voie d'altération. Beaucoup de ces altérations étaient connues des anciens pharmacologistes, car elles se révèlent par des caractères appréciables à nos sens, par exemple par des modifications de couleur, d'odeur, de saveur, de consistance, par la formation de précipités, par un dégagement de gaz. Par contre, un grand nombre de modifications, ne se traduisant pas par des manifestations extérieures, nettement perceptibles, ont passé longtemps inaperçues, parce qu'on manquait des notions ou des méthodes indispensables à leur appréciation. Pour constater, par exemple, des changements dans l'acidité ou dans l'alcalinité d'un produit, il est indispensable de savoir préalablement ce qu'est un acide ou un alcali, et il faut en outre pouvoir disposer de méthodes appropriées, en vue de la mesure de cette acidité ou de cette alcalinité. On est ainsi amené à penser que, même à l'heure actuelle, il est certaines altérations des médicaments qui doivent nous être encore totalement inconnues.

On n'a eu pendant longtemps que des connaissances tout

à fait inexactes sur la nature et, à plus forte raison, sur les causes des altérations observées. Comment, en effet, aurait-on pu concevoir d'une manière raisonnable la façon dont l'air détermine des altérations chez divers principes médicamenteux, alors qu'on ne connaissait ni la composition, ni la nature même de l'air? Dans un autre ordre d'idées, alors qu'on avait déjà quelque connaissance des produits fournis par diverses fermentations, par la fermentation alcoolique par exemple, on se livrait encore, à l'occasion de ces dernières, à des discussions plus ou moins précises qui aboutissaient à la méconnaissance de leurs véritables *causes*; c'est assez dire que les agents des modifications produites dans les médicaments par les divers ferments organisés ont été pendant longtemps complètement ignorés.

Quoi qu'il en soit, cette ignorance de la nature ou des causes de certaines altérations des médicaments n'a pas empêché que, dans bien des cas, les anciens pharmacologistes étaient arrivés néanmoins à prévenir ces altérations ou à y remédier partiellement. Les méthodes de conservation qu'ils utilisaient n'étaient évidemment pas des méthodes raisonnées, déduites de la nature des causes, comme cela aurait pu être si ces dernières avaient été clairement connues; c'étaient des méthodes établies empiriquement, d'après de bons résultats obtenus antérieurement, dans des circonstances analogues. Il se trouve, aujourd'hui, d'ailleurs, que ces méthodes, tout à fait appropriées à leur but, ne sont autres que celles que la théorie aurait pu permettre d'établir. C'est ainsi que, depuis plus d'un siècle, pour conserver les sucres végétaux, on conseille de les embouteiller immédiatement après leur préparation et de maintenir, pendant un temps donné, les flacons qui les contiennent dans un bain d'eau bouillante. Nous savons maintenant que cette opération a précisément pour résultat de détruire les ferments contenus dans les sucres, et c'est une méthode que le raisonnement nous aurait conduits à élaborer, si elle ne nous était déjà transmise par nos devanciers.

Il est toutefois bien évident que l'ignorance de la nature et de la cause des altérations éprouvées par un médicament est plutôt une circonstance défavorable à l'établissement de

procédés convenablement appropriés à une bonne conservation de ce médicament.

C'est pourquoi l'on ne saurait séparer l'étude de la conservation des médicaments de celle des causes et de la nature de leurs altérations : la première, dont le but est essentiellement pratique et utile, ne peut-être abordée d'une manière profitable que si la seconde a déjà fourni ses conclusions. Toute altération d'un ordre déterminé sera prévenue ou atténuée par un mode de conservation spécifique; le remède sera d'autant mieux choisi que la maladie sera mieux connue.

Toutes ces considérations nous font entrevoir l'infinité variété d'une étude qui doit traiter *des altérations et de la conservation des médicaments chimiques et galéniques*. Si, d'une part, les médicaments sont très nombreux, les causes d'altération sont, d'autre part, éminemment variées, de telle sorte que l'exposition du sujet est rendue difficile par une pareille diversité.

Il semble bien que l'étude des altérations doive être précédée de la connaissance, au moins sommaire, de la nature des divers agents capables de les produire. Dans une première partie de ce travail, on étudiera donc rapidement les divers agents susceptibles d'agir sur les médicaments, et de les modifier plus ou moins profondément.

Dans une deuxième partie, on exposera les altérations et la conservation des médicaments de composition définie, en un mot, des *médicaments chimiques*.

Dans une troisième partie, on envisagera plus spécialement les *médicaments galéniques*, à propos desquels beaucoup des notions antérieurement exposées trouveront alors leur application.

Le point de vue pratique ne sera pas négligé : pour chaque médicament ou pour chaque groupe de médicaments, les meilleurs modes de conservation seront indiqués immédiatement après l'étude qui sera faite de leurs altérations possibles. Ce sont, en effet, la cause et la nature de ces dernières qui déterminent le choix du mode de conservation adopté; le procédé suivi apparaît alors d'autant plus compréhensible qu'on connaît mieux la défectuosité à laquelle il doit remédier.

On constatera sans doute dans les diverses parties de ce travail quelques empiétements de l'une sur l'autre ; il n'en saurait être autrement, car il faudra, par exemple, dans la première partie, aborder, pour pouvoir être compris, certains sujets qu'on aurait peut-être voulu voir traités dans la deuxième ou la troisième partie. L'important pour le lecteur est qu'il puisse facilement trouver les renseignements cherchés ; aussi, m'efforcerai-je de lui rendre la besogne moins pénible, en mettant à sa disposition une table aussi pratiquement utilisable que possible.

Parmi les faits qui seront rapportés, beaucoup sont depuis longtemps connus et universellement admis ; il n'y aura donc pas lieu de s'attarder longuement à leur exposé. D'autres, au contraire, dont la nature exacte a été plus récemment entrevue, retiendront un peu plus longtemps notre attention, comme il convient que cela soit dans un travail de mise au point. Au lieu de se complaire longuement dans la description d'un passé définitivement acquis, n'est-il pas préférable, en effet, de dégager des recherches récentes ce qui peut conduire à quelque profit pour l'avenir ?

PREMIÈRE PARTIE

NOTIONS SOMMAIRES SUR LES DIVERS AGENTS D'ALTÉRATION DES MÉDICAMENTS

Le problème de la conservation des médicaments est depuis longtemps un sujet de préoccupation pour les pharmacologistes. Ainsi, après avoir décrit la « mixtion des médicaments », NICOLAS LÉMERY s'occupe de la conservation des diverses compositions auxquelles conduit cette mixtion : «... il faut, dit-il, que la composition soit d'une bonne consistance, qu'elle soit gardée dans un lieu sec, et si elle est liquide comme les électuaires, qu'elle soit agitée de temps en temps avec une spatule afin de donner lieu à la fermentation » (1). Au cours de son livre, NICOLAS LÉMERY ne donne toutefois que de très rares renseignements sur la façon de conserver les médicaments dont il indique la préparation.

Les pharmacologistes plus rapprochés de notre époque indiquent généralement, pour les médicaments qu'ils décrivent, les méthodes de conservation qui leur paraissent les mieux appropriées à chacun d'eux ; les ouvrages de pharmacie contiennent même assez fréquemment plusieurs chapitres où sont rassemblées des notions très générales relatives à la conservation des substances les plus diverses. On peut citer, par exemple, l'ouvrage de J.-J. VIREY dans lequel il est traité

(1) *Pharmacopée universelle*; 41, 1697.

« de la conservation des substances des trois règnes » (1). J.-J. VIREY indique « sept procédés pour conserver les corps végétaux et animaux destinés à l'usage pharmaceutique, ou économique, etc. » C'est 1° la *dessiccation* et aussi l'*infumation* ; 2° la concrescibilité au moyen de la *chaleur* ou par « le *froid* ; 3° les *condiments*, soit *acides*, soit *salins*, soit « *huileux* ; 4° les *spiritueux* ; 5° l'*oxidation* ; 6° le *tannage* « et l'*embaumement* avec des *aromates* ; 7° la *modification* (sic) « *naturelle* (2), hors du contact de l'air. »

N.-E. HENRY et G. GUIBOUT, tout en envisageant aussi la conservation à un point de vue général, se sont néanmoins surtout préoccupés des applications purement pharmaceutiques et ils traitent longuement de la conservation des médicaments qu'ils définissent avec précision de la manière suivante : « La conservation ou reposition est cette partie « de la pharmacie qui consiste à placer les drogues « simples et les médicaments dans les vases, de la manière « et dans les lieux les plus propres à les préserver de toute « altération (3). »

Si les pharmacologistes insistent sur les altérations des médicaments et sur les moyens d'y remédier, il semble toutefois que, même au commencement du XIX^e siècle, on soit assez peu renseigné sur la nature de ces altérations et sur les divers agents susceptibles d'altérer les médicaments.

En 1833, A. BOUCHARDAT (4) étudiant les altérations des corps inorganiques sous l'influence des agents naturels passe successivement en revue l'influence de la *lumière*, l'influence du *calorique*, l'influence de l'*électricité*, l'influence de l'*eau*, l'influence de l'*air*, l'influence de la *terre* ; l'étude de cette

(1) *Traité de pharmacie théorique et pratique* ; 1, 278-290, Paris, 1811.

(2) Il faut sûrement lire : « *momification naturelle* », comme cela est d'ailleurs écrit dans les éditions suivantes du *Traité*.

(3) *Pharmacopée raisonnée ou Traité de pharmacie théorique ou pratique*, 512, Paris, 1828.

(4) Comparer les altérations qu'éprouvent les corps inorganiques soumis à l'influence des agents naturels (fluides impondérables, air, eau et terre) susceptibles de les modifier, à celles que les mêmes agents font subir aux corps organisés privés de vie ; *Thèse agrég. méd.*, 43 pages, Paris, 1833.

dernière est d'ailleurs faite surtout au point de vue de la putréfaction des cadavres, de telle sorte que, parmi les agents d'altération envisagés par A. BOUCHARDAT, ceux qui se rapportent véritablement à notre sujet sont la *lumière*, la *chaleur*, l'*électricité*, l'*eau* et l'*air*.

MÉNIGAUT (1) s'exprime d'ailleurs ainsi : « Chaleur, lumière, air et humidité, voilà les quatre grands agents de l'altération des médicaments. Les soins du pharmacien se portent à les isoler autant que possible ou du moins à ne permettre que l'accès de ceux dont l'influence destructive est la plus bénigne. »

Les fermentations qui se produisent au sein des médicaments n'ont évidemment pas passé inaperçues, mais leur cause en est rapportée surtout à la présence de l'oxygène de l'air. « L'albumine et la gélatine animale, unies dans de certaines proportions, dit A. BOUCHARDAT (*loco citato*, p. 25), peuvent acquérir, sous l'influence de l'oxygène et d'autres circonstances encore peu connues, des propriétés très remarquables, et constituer les corps connus sous le nom de *fermens*. »

C'est surtout grâce aux travaux de Pasteur et de son école que nous connaissons, à l'heure actuelle, d'une manière précise les agents et la nature d'un grand nombre de fermentations ; nous ne devons pas nous étonner des notions inexactes que les anciens pharmacologistes possédaient sur les *causes* de ces dernières, pour certaines desquelles cependant ils avaient maintes fois approfondi la nature chimique véritable.

Le nombre des agents d'altération des médicaments est donc plus considérable qu'on ne le soupçonnait, il y a seulement une cinquantaine d'années. Ce sont ces causes déterminantes des altérations variées qu'on peut constater dans les médicaments que nous allons maintenant examiner.

Il semble, dès l'abord, que ces causes doivent être divisées en deux grands groupes :

I. Causes extrinsèques d'altération ;

II. Causes intrinsèques d'altération.

(1) Conservation et reposition des médicaments ; *Journ. de Pharm.*, XXI, 394, 1835.

Le premier groupe comprend tous les agents extérieurs au médicament susceptibles d'agir sur ce dernier pour le modifier plus ou moins profondément.

Le deuxième groupe réunit les causes contenues dans le médicament lui-même, inhérentes à sa nature même, résultant soit de sa composition, soit de son mode de préparation.

I. — CAUSES EXTRINSÈQUES DES ALTÉRATIONS DES MÉDICAMENTS.

Les agents d'altération, qu'ils soient extrinsèques ou intrinsèques, appartiennent ou bien au monde inorganique, ou bien au monde des êtres vivants. Dans le premier cas, ils peuvent être de nature physique ou chimique ; dans le deuxième cas, ce sont des êtres organisés ou des produits dérivant de l'activité de ces êtres organisés.

Ces deux catégories doivent être envisagées séparément.

I. — Causes extrinsèques de nature physique ou chimique.

A. L'air est à juste titre considéré comme un des agents d'altération les plus importants des médicaments ; son action, plus ou moins intense, s'exerce en effet d'une façon constante sur ces derniers, à moins de précautions tout à fait spéciales, dont l'application générale est d'ailleurs presque impossible en pratique. Cette action a été depuis longtemps envisagée au point de vue exclusivement pharmaceutique (1).

Parmi les éléments qui entrent dans la composition de l'air, un certain nombre ne paraissent pas, d'après nos connaissances actuelles, devoir être pris en considération pour le sujet qui nous occupe ; tels sont l'hélium, l'argon, le kryp-

(1) P.-A. SOULÈS. — Des altérations que subissent quelques substances médicamenteuses sous l'influence de l'air atmosphérique ; *Thèse pharm.*, Paris, 1859.

.. P. CHASTAING. — Action de l'air et de la lumière sur les médicaments chimiques ; *Thèse agrég. sc. nat. (pharm.)*, Paris, 1879.

ton, le xénon, le néon, l'azote lui-même ; l'inactivité chimique de ces divers gaz nous autorise, jusqu'à preuve du contraire, à les négliger comme agents d'altération des médicaments.

A côté de l'*oxygène* dont l'importance est prédominante, il nous faut envisager aussi l'*ozone*. La proportion d'ozone contenue dans l'air est très variable ; parfois tout à fait nulle, elle est, en tout cas, extrêmement faible, puisqu'elle varierait de 0^{mgr}, 002 à 0^{mgr}, 001 pour 100 litres d'air (1) ; étant donné ce qu'on sait du pouvoir oxydant si considérable de l'ozone, cette quantité ne saurait être cependant considérée comme négligeable.

La *vapeur d'eau* contenue dans l'air atmosphérique favorise et même rend possible dans bien des cas l'action des autres éléments de l'air qui ne saurait s'exercer sans sa présence.

C'est ainsi que l'*acide carbonique*, qui est contenu dans l'atmosphère dans la proportion de 0,0004 à 0,0006 en volume, n'entre la plupart du temps en réaction avec d'autres principes chimiques qu'en présence d'une certaine quantité d'eau ou de vapeur d'eau.

Nous devons encore envisager, comme agents d'altération possible des médicaments, les faibles quantités d'*ammoniac* et de *composés oxygénés de l'azote* qu'on peut rencontrer dans l'air.

D'autres éléments trouvés dans l'atmosphère, iode, carbures d'hydrogène ou hydrogène, composés sulfurés, etc., ne doivent pas retenir notre attention.

Quant aux éléments solides ou organisés de l'atmosphère, tels que les poussières et les bactéries, nous serons amenés à nous en occuper un peu plus tard.

Les divers éléments chimiques contenus dans l'air sont tous susceptibles, pris isolément, de produire des altérations, spéciales à chacun d'eux, dans les médicaments qui sont à leur contact.

Cependant, il est quelques altérations qui ne peuvent se produire que par l'association de deux ou de plusieurs de ces éléments de telle sorte que, dans bien des cas, l'air peut

(1) ZENGER ; d'après MOISSAN. — *Traité de chimie minérale*, I, 236, Paris, 1904.

provoquer des modifications à la fois très complexes et très profondes. En présence de l'air humide, par exemple, et sous l'action directe de l'acide carbonique qui y est contenu, le cyanure de potassium peut se transformer graduellement en carbonate de potassium et perdre ainsi peu à peu ses propriétés toxiques.

Au point de vue *physique*, l'atmosphère qui nous entoure joue un rôle important dans le mécanisme de la perte plus ou moins grande en eau des produits efflorescents, puisque l'efflorescence se fait d'une façon variable suivant l'état hygrométrique de l'air, et, aussi, suivant la température et la pression barométrique.

B. Eau. — La présence de l'eau est une circonstance très défavorable à la bonne conservation de nombreux médicaments; on vient de voir, par exemple, qu'elle peut rendre effective l'action nocive de certains éléments de l'air comme l'acide carbonique. L'eau est, en effet, un milieu excellemment approprié à l'accomplissement de nombreuses réactions chimiques.

Elle peut elle-même, dans beaucoup de cas, prendre part à la réaction. Ainsi, plusieurs phosphures décomposent l'eau, en se transformant en hypophosphites et en hydrogène phosphoré spontanément inflammable à l'air.

Enfin, la présence de l'eau rend possible le développement des microorganismes, agents de toutes les fermentations qui font revenir au monde minéral les produits complexes dérivés de l'activité des êtres organisés.

C. Chaleur. — Le chaleur ne paraît pas avoir une action directe très importante sur les altérations que peuvent présenter les médicaments, tout au moins lorsque ces derniers sont conservés dans les conditions habituelles de température. Celle-ci, néanmoins, peut ou bien favoriser certaines altérations et en précipiter la marche, ou bien, au contraire, être la cause indirecte d'une meilleure conservation. On connaît, par exemple, l'importance en hygiène alimentaire de l'application soutenue d'une température voisine de 0°, en vue de la conservation d'un grand nombre de denrées. Il est non

moins évident, par contre, qu'une température qui oscillera entre 30 et 40° se présentera, toutes autres conditions gardées, comme une circonstance très propice au développement des microorganismes, en particulier de ceux de la putréfaction des matières organisées.

La chaleur nous apparaît donc seulement comme un agent tout à fait indirect d'altération, au moins dans les conditions habituelles de la conservation des substances médicamenteuses.

D. **Lumière.** — Les pharmacologistes ont remarqué depuis longtemps le changement de couleur qu'éprouvent certaines drogues simples et certains médicaments sous l'influence de la lumière. Dès la fin du XVIII^e siècle, ils savaient en outre que la lumière peut déterminer des altérations profondes dans la nature des médicaments.

Simon MORELOT (1) s'exprime ainsi en 1803 : « Les effets
« que produit la lumière sur l'organisme végétal et animal
« ne sont pas moins remarquables sur une infinité de combi-
« naisons chimiques. On peut même avancer avec assurance
« qu'il n'est pas une seule substance simple, composée ou
« combinée, quelqu'enfermée qu'elle soit dans des flacons
« bouchés avec des bouchons de crystal usés à l'émeril, qui,
« étant exposée au contact de la lumière, n'éprouve une alté-
« ration plus ou moins sensible. Outre le changement de cou-
« leur qui a lieu à l'égard d'une infinité de corps, il s'opère
« à chaque instant des décompositions et des combinaisons
« nouvelles. Ce sont surtout les acides minéraux, les oxides
« métalliques, les poudres végétales, les huiles volatiles, les
« huiles animales, les sels métalliques, les fécules colorantes,
« les oxides hydro-sulfurés, dans lesquels on observe les alté-
« rations les plus singulières. Ces divers phénomènes d'alté-
« ration ont été bien remarqués par tous les pharmaciens...
« Les effets de la lumière sur l'acide nitrique sont très sen-
« sibles. Au bout d'un certain temps, le flacon se remplit de
« vapeurs rouges.

« L'acide muriatique oxygéné en contact avec la lumière,
« dégage du gaz oxygène.

(1) *Cours élémentaire, théorique et pratique de pharmacie chimique ou Manuel du pharmacien chimiste*, I, 60, Paris, 1803.

« L'oxide rouge de mercure exposé aux rayons solaires, se
« désoxide.

« Le muriate d'argent exposé à la lumière se réduit à l'état
« métallique dans ses surfaces, tandis que la partie inférieure,
« qui est à l'abri de la lumière par l'intermède d'un papier
« noir, reste à l'état d'oxide. »

Dans tous les traités de pharmacie postérieurs à celui de Simon MORELOT, on retrouve mentionnée cette influence modificatrice de la lumière, et le plus souvent, en même temps, il y est fait mention des précautions à prendre pour éviter les altérations produites par cet agent.

Les idées des chimistes sur le mode d'action de la lumière ont été d'abord assez confuses. On a été, en premier lieu, porté à rapprocher les actions photochimiques de celles produites par la chaleur et à considérer les actions observées comme devant être rattachées à ce dernier agent. C'est là une conception sur la fausseté de laquelle il n'y a pas lieu d'insister et de laquelle d'ailleurs on a depuis longtemps fait justice. Il est bien démontré maintenant que les radiations lumineuses ont une énergie propre qui peut se transformer en énergie chimique et déterminer ainsi des modifications plus ou moins profondes des composés sur lesquels elles agissent.

L'étude de l'activité chimique de la lumière a été déjà envisagée spécialement au point de vue pharmaceutique.

En 1879, P. CHASTAING a publié sur ce sujet un travail d'ensemble (*Thèse citée*), dans lequel, après un historique de la question, il a exposé ses diverses recherches personnelles poursuivies depuis 1873. Il a étudié comparativement l'énergie chimique des diverses radiations lumineuses, dans des conditions expérimentales variées, en opérant soit dans le vide, soit en présence de l'air.

Des expériences faites sur divers oxydes et sur divers composés binaires lui ont montré que les rayons rouges et jaunes étaient doués de propriétés photochimiques constatables, et il a admis, « pour les corps métalliques, comme généralement vraies, les conclusions suivantes (1) :

(1) *Loco citato*, p. 39.

« 1° L'action chimique du spectre sur les composés binaires et les sels est double : réductrice d'un côté du spectre, elle est oxydante de l'autre ;

« 2° L'action chimique réductrice est plus marquée que l'action chimique oxydante ;

« 3° La radiation verte agit comme le bleu et le violet, c'est-à-dire comme réductrice.

« 4° Il résulte de ces deux actions inverses qu'il doit exister un point du spectre où la part de la lumière dans les actions chimiques est nulle, c'est-à-dire qu'à ce point du spectre elle est la même que dans l'obscurité ;

« 5° Ce point, que nous avons nommé *point neutre*, est placé entre les raies D et F, à la limite du vert et du jaune. »

P. CHASTAING a également étudié l'influence des diverses radiations lumineuses, soit dans le vide, soit en présence de l'air, sur un certain nombre de médicaments organiques.

En dehors de leur intérêt purement scientifique, ces recherches ont abouti à des conclusions pratiques qui ont permis à l'auteur de formuler certaines règles applicables au mode de conservation de nombreux médicaments et en particulier au choix de la couleur des flacons destinés à contenir ces derniers. Nous aurons plus loin l'occasion d'utiliser les données ainsi acquises.

Comme l'a fait remarquer récemment G. CIAMICIAN (1), la partie générale théorique de la photochimie a fait de nos jours des progrès remarquables. Nous ne saurions aborder avec fruit une telle étude, qui est d'ailleurs du domaine exclusif de la chimie physique, et nous nous contenterons de noter brièvement ce que fournit l'expérience directe.

G. CIAMICIAN et P. SILBER ont envisagé plus spécialement les processus *organiques* facilités ou provoqués par la lumière solaire. En cherchant les analogies des réactions photochimiques dans des corps chimiquement analogues, ils déclarent en avoir pu « obtenir de résultats généraux, à cause des fréquentes anomalies, beaucoup plus nombreuses que les règles mêmes ». Remarquons que si les résultats obtenus

(1) Sur les actions chimiques de la lumière; conférence faite devant la Société chimique de France le 6 juin 1908; *Bull. Soc. chim.*, numéro du 5 août 1908.

par ces auteurs sont, par là même, d'ordre exclusivement expérimental, ils n'en ont pas moins une importance capitale au point de vue spécial qui nous occupe. Aussi allons-nous passer en revue les divers processus envisagés par G. CIAMICIAN et P. SILBER.

Les réactions photochimiques les plus faciles à produire se rapportent principalement à des phénomènes d'*oxydation* et de *réduction*. Parmi ces phénomènes, il est intéressant de mentionner ceux qui s'accomplissent sur des couples de composés convenablement choisis, dont l'un s'oxyde aux dépens de l'autre qui, de ce fait même, subit une réduction. Telle est, par exemple, la réaction qui s'accomplit lorsqu'on soumet à l'action de la lumière un mélange constitué d'une part par un alcool et, d'autre part, par une substance contenant un groupe carbonyle (quinone, acétone et aldéhyde) : l'hydrogène oxyhydrylique de l'alcool se fixe sur le composé carbonylé (1).

C'est ainsi qu'en solution dans l'alcool éthylique, la *quinone* ordinaire ou *benzoquinone* se transforme en *quinhydrone* et *hydroquinone*, tandis qu'il se fait une oxydation corrélative de l'alcool qui passe à l'état d'*acétaldéhyde*. La quinone agit d'une façon analogue sur la *glycérine*, l'*érythrite*, la *mannite*, la *dulcite*; tous ces divers alcools polyatomiques se transforment en *sucres* correspondants. Dans les mêmes conditions le *glucose-d* donne de la *glucosone-d*.

Les autres *quinones* se comportent à peu près comme la benzoquinone; la *thymoquinone* fournit ainsi l'*hydrothymoquinone*.

Des réactions comparables se passent avec divers *aldéhydes* et divers *acétones* aromatiques exposés en solution alcoolique à l'action de la lumière. Avec le *benzophénone*, on obtient de la *benzopinacone*, avec l'*acétophénone* de l'*acéto-phénopinacone*. L'*aldéhyde benzoïque* se transforme en *hydrobenzoïne* et *isohydrobenzoïne*, l'*aldéhyde anisique*, en *hydroanisoïne*, la *benzoïne* en *hydrobenzoïne*, la *vanilline* en *déhydrodivanilline*.

Si l'on remplace l'alcool éthylique par l'alcool benzylique,

(1) G. CIAMICIAN et P. SILBER. — Chemische Lichtwirkungen; Ber. d. d. chem. Ges., XXXIII, 2914, 1900; XXXVI, 1573, 1901.

les réactions sont du même ordre, quoique naturellement un peu plus compliquées. Si, par exemple, on expose à la lumière un mélange de *benzophénone* et d'*alcool benzylique*, il y a d'abord union de ces deux composés pour former le *triphenylglycol*, mais cette réaction ne s'accomplit qu'en faible proportion; le *benzophénone* est réduit par l'alcool benzylique avec formation de *benzopinacone* qui est le produit principal de la réaction; quant à l'*aldéhyde benzoïque* qui devrait se produire en même temps par suite de l'oxydation de l'alcool benzylique, il se résinifie ou réagit partiellement sur l'alcool benzylique en donnant l'*hydrobenzoïne*.

G. CIAMICIAN et P. SILBER (1) ont étudié comparativement les divers rayons lumineux de réfrangibilité différente, relativement à leur pouvoir de produire les actions chimiques que nous venons de mentionner. Toutes les réactions étudiées ont été favorisées par les rayons les plus fortement réfrangibles; les rayons rouges n'ont montré qu'une action tout à fait faible ou seulement à peine appréciable. C'est là une nouvelle preuve bien évidente de ce fait que les réactions décrites résultent d'une action photochimique et non d'une action provoquée par la chaleur du soleil.

Des expériences intéressantes ont été faites par les mêmes auteurs sur l'*alloxane* qui, dans l'alcool ordinaire, s'est transformée en *alloxantine*, et aussi sur les *dérivés nitrés* aromatiques (2) qui peuvent être réduits en *dérivés nitrosés* et en *bases* correspondantes.

Le processus d'oxydation et de réduction peut même, dans certains cas particulièrement favorables, s'accomplir dans une même molécule. Ainsi, l'*orthonitrobenzaldéhyde* donne, par transposition d'un atome d'oxygène, l'acide *orthonitrosobenzoïque*. Cette transformation, sous l'influence de la lumière, peut se faire même lorsque le corps est à l'état solide, et cette métamorphose est accompagnée d'un changement de couleur des cristaux qui deviennent d'abord verdâtres, tout en demeurant transparents, puis ensuite opaques et blancs.

(1) Azioni chimiche della luce: *Atti R. Accad. dei Lincei Roma* [5], XI, 2^e sem., 145, 1902.

(2) Azioni chimiche della luce; *Atti R. Accad. dei Lincei Roma*, [5], XI, 1^{er} sem., 277, 1902.

La lumière favorise dans une large mesure l'oxydation spontanée de nombreux principes en présence de l'air. Le *benzaldéhyde* donne ainsi de l'*acide benzoïque* et une *résine* qui paraît n'être qu'un simple produit de polymérisation; l'*acétone* donne de l'*acide acétique* et de l'*acide formique*; en tube scellé, comme on le verra plus loin, il se fait, à partir du même composé, de l'*acide acétique* et du *méthane*; le *stilbène*, même à l'état solide, fournit de l'*aldéhyde benzoïque*.

La lumière produit très facilement la *polymérisation* des composés non saturés. On connaît depuis longtemps, dans cet ordre de réactions, les polymérisations des *aldéhydes*, du *cyanogène*, de certains *hydrocarbures*, de l'*acide propiolique* en *acide trimésique*, de l'*anthracène* en *dianthracène*. De même l'*acide cinnamique* solide se transforme en *acide truxillique*, le *stilbène* en *distilbène*. Le *carvone* (1), exposé à la lumière en solution hydroalcoolique, se transforme pour la plus grande partie en une *résine* et, pour une faible portion, en un *isomère solide* qui fond à 100° et qui, par son aspect et son odeur, ressemble étrangement au camphre. G. CIAMICIAN et P. SILBER pensent qu'il s'agit d'un phénomène de polymérisation intramoléculaire aux dépens des deux doubles liaisons du carvone; le produit, en effet, à l'encontre du carvone, résiste au permanganate de potassium.

La lumière peut déterminer dans les composés à double liaison le passage d'une *forme stéréo-isomérique* à une autre, la transformation se faisant de telle sorte qu'elle aboutit à un composé moins soluble; l'*acide maléique* peut ainsi se transformer en *acide fumarique*, l'*acide angélique* en *acide tiglique*.

On connaît de nombreux cas dans lesquels la lumière provoque des décompositions de substances organiques par *scission* ou par *hydrolyse*. Ainsi, en présence de sels d'urane, jouant le rôle de catalyseurs, les *acides carboxylés* perdent de l'anhydride carbonique. Les acides de la série grasse, tels que les *acides acétique*, *propionique* et *butyrique* donnent de l'acide carbonique et, respectivement, du *méthane*, de l'*éthane* et du *propane*. De même, l'*acide succinique* donne de l'*acide propionique* et l'*acide pyrotartrique* de l'*acide butyrique*.

(1) Chemische Lichtwirkungen, XIII; Ber. d. d. chem. Ges., XXXI, 1928, 1908.

Les acétones subissent une scission hydrolytique, sans qu'il soit besoin de l'intervention de corps étrangers. L'*acétone* et le *méthyléthylacétone* en solution aqueuse se dédoublent en *acide acétique* et respectivement en *méthane* et *éthane*. Le *cyclohexanone* fournit par hydrolyse l'*acide caproïque normal* et un composé répondant à la formule d'un *aldéhyde hexylénique*; il y a donc ouverture de l'anneau.

Le *menthone* s'hydrolyse partiellement à la lumière en donnant un mélange d'*acide isodécylique* et d'un *aldéhyde* non saturé isomère avec le citronnellal et présentant de grandes analogies avec ce dernier composé (1).

G. CIAMICIAN et P. SILBER (2) ont mis en évidence ce fait physiologiquement très intéressant que l'acétone, en présence d'acide cyanhydrique, peut se transformer sous l'influence de la lumière en amino-acides. Dans cette action, en effet, à côté de l'*acide oxybutyrique* et de son *amide*, qui sont les dérivés immédiats de la *cyanhydrine*, il se forme de l'*oxalate d'ammonium*, de l'*acide α -aminoisobutyrique* et de l'*acétonylurée*.

J'ai dû, dans les quelques pages qui précèdent, me borner à signaler seulement quelques-unes des réactions les plus importantes étudiées par G. CIAMICIAN et P. SILBER. On ne saurait avoir une compréhension complète de tous les faits qu'ils ont signalés — soit qu'ils les aient empruntés à leurs prédécesseurs, soit qu'ils les aient eux-mêmes observés — que par la lecture attentive des mémoires qu'ils ont publiés sur ce sujet depuis une dizaine d'années. Néanmoins, les réactions rapportées ici suffisent pour nous montrer l'importance capitale de la lumière dans les modifications que peuvent éprouver, pendant leur conservation, les composés organiques.

Mentionnons encore cependant les changements de *couleur* que subissent certains principes immédiats, comme la *santonine* et l'*érythrocentaurine*, sous l'influence de la lumière. MÉHU (3) a montré, en particulier, pour l'*érythrocentaurine*,

(1) G. CIAMICIAN et P. SILBER. — Chemische Lichtwirkungen; *Ber. d. d. chem. Ges.*, XL, 2415, 1907; XLI, 1071, 1908.

(2) Azioni chimiche della luce. *Atti R. Acad. dei Linc. Roma*, [5], XV, 2^e sem., 529, 1906.

(3) Etude chimique et physique sur l'*érythrocentaurine* et sur la *santonine*; *Thèse doct. méd.*, Paris, 1865.

que ce changement était réversible et pouvait être reproduit un certain nombre de fois : si l'on expose l'érythrocentaurine incolore à l'action directe des rayons solaires, on la voit passer assez rapidement au rose, puis au rouge vif. Si on dissout l'érythrocentaurine, ainsi rougie par insolation, dans un dissolvant approprié (eau, alcool, éther, essence de térébenthine, benzine, sulfure de carbone, chloroforme,...), la solution obtenue est tout à fait *incolore*, et, par évaporation à l'*obscurité*, elle fournit des cristaux incolores qui rougissent de nouveau sous l'influence de la lumière solaire. L'érythrocentaurine rougie par la lumière perd également toute coloration, lorsqu'on la porte à une température de 130°. Ce curieux changement de couleur qu'éprouve l'érythrocentaurine à la lumière ne paraît pas s'accompagner de modifications corrélatives dans les propriétés chimiques du composé; ce n'est pas là, d'ailleurs, un cas d'ordre général, car nous venons de voir que beaucoup de corps soumis à l'influence de la lumière éprouvent au contraire des changements profonds dans leur constitution intime.

G. CIAMICIAN a fait judicieusement remarquer qu'« il pourrait se faire, puisque les essences s'altèrent à la lumière en solution hydroalcoolique, que les parfums préparés avec tant de soin changent d'odeur, en restant exposés dans les vitrines », ce qui « pourrait avoir quelque importance pour la parfumerie pratique (1). »

Cette remarque peut s'appliquer très exactement au sujet qui nous occupe en changeant le mot « essences » par le terme « principes médicamenteux » et en envisageant non plus la parfumerie, mais la pharmacie.

Nous avons énuméré plus haut une longue série de réactions pouvant se produire sous l'action de la lumière : oxydation de l'alcool éthylique et des alcools polyatomiques, de l'aldéhyde benzoïque, de la vanilline, polymérisation de composés non saturés comme l'acide cinnamique, transformation de l'acide maléique en acide fumarique, décomposition par scission d'acides de la série grasse, comme les acides acétique, propionique et butyrique, hydrolyse d'acétones. Ce sont là préci-

(1) Conférence faite devant la Société chimique de France le 6 juin 1908, p. XXV; *Bull. Soc. chim.*, n° du 3 août 1908.

sément des réactions qui doivent se passer journellement dans de nombreux médicaments conservés dans les vitrines ou sur les rayons des pharmacies. Beaucoup de ces médicaments nous apparaissent, en effet, comme réalisant des mélanges semblables ou au moins analogues à ceux qui ont servi à G. CIAMICIAN et P. SILBER dans leurs expériences; tel est le cas, par exemple, de presque toutes les teintures alcooliques.

L'action de la lumière est donc un facteur important à envisager dans l'étude de la conservation des médicaments; c'est pourquoi j'ai cru devoir attirer l'attention des pharmaciens sur les faits nouveaux et bien établis qui ont pu être constatés au cours de cette action.

E. Electricité. — On n'a pas à envisager ici les modifications que détermine dans la nature des médicaments l'application provoquée de l'électricité sous ses diverses formes. Il faut seulement se demander, dans cet ordre d'idées, si l'on doit attribuer quelque action à l'électricité atmosphérique. Je ne pense pas qu'il soit possible de répondre d'une manière satisfaisante à cette question. On peut toutefois faire remarquer que l'influence de l'électricité atmosphérique sur la conservation des médicaments n'est peut-être pas niable si on considère certains composés de l'air atmosphérique dont la production est due, au moins partiellement, à son action. Ainsi, une petite quantité de l'oxygène de l'air peut passer à l'état d'*ozone* sous l'influence de l'électricité atmosphérique; de même, lorsque des étincelles éclatent dans l'air humide, il y a formation d'acides nitreux et nitrique et d'ammoniaque; or, tous ces composés sont loin d'être dépourvus d'activité chimique.

Néanmoins, si, par cette voie, les médicaments sont susceptibles d'éprouver quelque altération, il n'y a pas lieu, toutefois, de s'attarder à l'étude d'une telle cause dont la réalité et, à plus forte raison, l'importance sont loin d'être démontrées.

F. Nature des vases. — Il y a lieu, quand on conserve un médicament, de veiller à ce que la matière dont est constitué le vase qui le renferme ne soit pas susceptible d'entrer en

réaction avec le médicament lui-même. C'est là une cause d'altération qui est fréquente, bien qu'elle paraisse pouvoir être facilement évitée par des précautions convenables. Je signalerai que les vases métalliques à étamage contenant du plomb, ainsi que les poteries de grès recouvertes de vernis plombifères peuvent céder aux médicaments acides une certaine quantité de plomb; cela arrive par exemple pour l'*eau distillée de fleur d'oranger* qui est assez souvent conservée en estagnons de fer blanc. Pour la même raison les *vinaigres médicaux* devront être conservés dans des flacons de verre.

La qualité du verre lui-même doit être prise en considération pour certains médicaments qui doivent être *stérilisés* par la chaleur dans le vase même où ils seront conservés, comme c'est le cas pour de nombreuses solutions destinées à l'usage hypodermique. Les verres, qui, chauffés avec de l'eau, rendent cette dernière sensiblement alcaline, devront être rejetés de l'usage (1).

2° Des êtres organisés ou des produits dérivant de l'activité des êtres organisés comme causes extrinsèques d'altération des médicaments.

Les êtres vivants susceptibles de s'attaquer aux médicaments pour les transformer, et même les détruire, appartiennent surtout au règne végétal.

Il n'y a pas lieu de prendre ici en considération les dégâts que peuvent commettre dans les pharmacies certaines espèces de l'ordre des *Rongeurs* : les officines bien tenues sont à l'abri de ces accidents, qu'il est d'ailleurs toujours facile de prévenir, en conservant les médicaments dans des récipients bien fermés, et en des endroits convenables. Cependant, parmi les animaux appartenant à des groupes moins bien développés en organisation que les Mammifères, il en est un assez grand nombre qui peuvent vivre dans certains médicaments et y déterminer des modifications telles que ces médicaments deviennent parfois tout à fait inuti-

(1) Voir à ce propos : A. LESURE. — Stérilisation à l'autoclave des solutions aqueuses de chlorhydrate de cocaïne pour injections hypodermiques; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVII, 474, 526, 1908.

sables. Ces animaux peuvent d'ailleurs appartenir à des groupes zoologiques très variés. Ce sont généralement des êtres de petite taille qui sont le plus souvent apportés par les matières premières entrant dans la composition des médicaments, ou qu'on retrouve, pour la même raison, dans les poudres végétales simples ou composées.

On trouvera dans le *Traité de pharmacognosie* de TSCHIRCH (1) la nomenclature des divers animalcules qui envahissent ainsi les drogues simples et qui, par suite, peuvent se retrouver, à divers états de développement, dans les médicaments. Tels sont le *Sitodrepa panicea*, les *Ptinus fur*, *P. latro* et *P. brunneus*, le *Lasioderma serricorne*, le *Coccotrypes dactyliperda*, les *Anthrenus scrophulariæ* et *A. varius*, les *Silvanus*, le *Tenebrio obscurus*, le *Calandra oryzae*, etc., etc., qui sont des insectes appartenant à des familles variées.

On trouve quelquefois des acariens dans les poudres végétales et même dans le miel et le sucre; il s'agit la plupart du temps d'espèces appartenant aux genres *Tyroglyphus*, *Rhizoglyphus* et *Glyciphagus*. Ainsi le *Glyciphagus domesticus* est très commun dans la farine de lin.

On sait que les vinaigres, dans certaines circonstances défavorables de conservation, peuvent être envahis par un nématode qui a été justement désigné sous le nom d'*Anguillula aceti*.

Quoi qu'il en soit, le règne animal fournit la plus petite partie des êtres organisés qu'on rencontre généralement dans les médicaments.

Les végétaux qui nous intéressent à ce même point de vue sont tous des *Cryptogames* se rattachant aux grands groupes des *Champignons* et des *Algues*.

Il suffit de se rappeler que tous les principes immédiats actuellement connus peuvent entrer dans la composition des médicaments, pour concevoir immédiatement que ces derniers pourront être le siège de toutes les fermentations connues. Si celles-ci devaient être toutes passées en revue, c'est la totalité de la *microbiologie* (2), dans le sens le plus large du mot, qu'il nous faudrait exposer; je me garderai bien de me

(1) *Handbuch der Pharmakognosie*, 378, Leipzig, 1909.

(2) Il faut donner ici à ce mot le sens que lui a attribué DUCLAUX.

laisser entraîner dans une telle description de faits, dont les plus saillants sont exposés dans des Traités spéciaux (1), et dont l'étude, d'ailleurs, loin d'être épuisée, se continue chaque jour sans interruption.

La nature végétale de certaines altérations médicamenteuses est connue depuis longtemps.

Déjà, en 1832, BIASOLETTO décrivait un certain nombre d'organismes qu'il avait observés soit dans les eaux distillées, soit dans différents liquides pharmaceutiques, solutions, mixtures et infusions, et qu'il considérait, à tort d'ailleurs, comme des *algues*, appartenant notamment au genre *Hygrocrocis*.

L'étude des organismes végétaux qu'on rencontre plus spécialement dans les solutions médicamenteuses a fait l'objet de plusieurs travaux d'ensemble parmi lesquels nous devons mentionner, comme rentrant plus spécialement dans le cadre de notre sujet, ceux de BARNOUVIN (2) et de GUÉGUEN (3).

C'est au cours de l'étude particulière des altérations que subissent les divers groupes de médicaments qu'il sera indiqué de mentionner les organismes destructeurs de ces médicaments et de faire connaître le mécanisme de leur action ; ainsi, en étudiant les altérations des sirops, on envisagera les modifications déterminées dans ces médicaments par le développement des microorganismes de la fermentation alcoolique. Pour le moment, il suffit de faire remarquer la complexité des altérations qui peuvent se produire dans les médicaments, du fait du développement d'un organisme même inférieur, qui prend au substratum les substances nutritives propres à l'élaboration de sa matière vivante et qui, d'autre part, rejette dans le milieu qui l'entoure les produits de désassimilation résultant de son métabolisme vital.

(1) Voir en particulier : E. DUCLAUX. — *Traité de microbiologie*, 1897-1901. Paris.

(2) Organismes des hydrolats et des solutés ; *Thèse pharm. sup.*, Paris, 1896.

(3) Recherches sur les organismes mycéliens des solutions pharmaceutiques. Etudes biologiques sur le *Penicillium glaucum* ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1899.

II. — CAUSES INTRINSÈQUES DES ALTÉRATIONS DES MÉDICAMENTS.

Les médicaments peuvent renfermer en eux-mêmes, du fait de leur préparation ou de leur composition, des causes susceptibles de déterminer dans leur nature intime des modifications profondes.

1^o Causes intrinsèques de nature chimique.

Les médicaments dans la préparation desquels il entre des principes organiques sont, plus que les autres, exposés à des modifications de composition chimique, résultant de réactions réciproques produites entre les divers principes en présence. Ces réactions s'opèrent généralement d'une façon lente, de telle sorte qu'elles peuvent, dans beaucoup de cas, passer inaperçues, si l'on n'apporte pas quelque soin à les rechercher.

Comme exemples bien connus de telles altérations, on peut citer l'éthérification, d'ailleurs limitée, des alcools par les acides, comme cela se passe dans l'*eau de Rabel*.

Dans les sirops qui contiennent des acides, le saccharose subit peu à peu, sous l'influence de ces derniers, une hydrolyse progressive, plus ou moins rapide, mais qui n'est jamais négligeable et qui peut parfois conduire à la disparition totale du sucre de canne.

Dans les médicaments très complexes, comme les électuaires, les modifications qui se produisent perdent le caractère de simplicité de celles qui viennent d'être signalées ; car les réactions sont alors très nombreuses et très diverses, en raison même du grand nombre de produits qui entrent dans la composition de ces médicaments.

Le durcissement extrême que prennent à la longue les pilules préparées avec certaines térébenthines et de la magnésie doit être attribué à une saturation de plus en plus complète des acides résiniques par la base alcalino-terreuse.

2^e Causes intrinsèques de nature biologique.

A. Causes d'altération intrinsèques de nature organisée.

Tous les médicaments — sauf ceux qui ont été préparés aseptiquement et ceux qui ont été stérilisés après leur préparation — contiennent des microorganismes ou des germes de microorganismes. Si l'on peut dire que, dans la plupart des cas, il s'agit d'agents venus de l'extérieur, il n'est cependant pas niable que, parfois, ces germes font véritablement corps avec le médicament lui-même. Ainsi en est-il des sucres de fruits qui contiennent naturellement, en grande quantité, des germes de *Saccharomyces*. Ces levures jouent même un rôle important dans la préparation du sucre, mais, pour conserver ce dernier, il sera absolument nécessaire de les détruire ensuite par un traitement convenable, par exemple par la chaleur.

À défaut d'un tel traitement, les microorganismes restent vivants dans le médicament, comme cela se passe dans les pulpes et les sucres végétaux préparés à froid; c'est là en grande partie la cause réelle, quoique indirecte, de ce fait que ces derniers médicaments, par suite de leur conservation difficile, sont à peu près complètement tombés en désuétude.

Les médicaments, dans lesquels il entre des poudres végétales ou des amidons, peuvent contenir des œufs d'insectes ou d'acariens qui se trouvent dans la drogue primitive. Dans des circonstances favorables, les œufs pourront éclore; le développement de l'être qui en résultera entraînera ensuite l'altération et même la destruction plus ou moins complète du médicament.

B. Causes d'altération de nature biochimique.

Il faut ranger dans ce groupe toute une série de causes d'altération des médicaments sur lesquelles l'attention des pharmaciens n'est attirée que depuis un temps relativement court.

On a vu plus haut qu'un grand nombre d'êtres organisés peuvent se développer dans les médicaments; ces êtres organisés sécrètent des *ferments solubles* ou *enzymes* de nature

variée, dont l'action spécifique peut intervenir sur certains principes immédiats déterminés; ces derniers peuvent être ainsi modifiés suivant des processus variables, d'ailleurs, selon les ferments considérés.

Si on envisage, d'autre part, les médicaments préparés avec des êtres vivants ou des parties d'êtres vivants, en particulier avec des drogues d'origine végétale, on conçoit que les ferments solubles, qui sont partout répandus, doivent entrer souvent dans la composition même de ces médicaments. C'est bien là ce qui se passe en effet si les ferments ne sont pas détruits au cours des manipulations qui conduisent à l'obtention du médicament; ils restent alors pour ce dernier une cause constante d'altérations, susceptible d'entrer en jeu suivant le hasard des circonstances plus ou moins favorables qui interviendront.

L'addition aux médicaments de drogues, en apparence, les plus indifférentes, peut être ainsi une cause d'altération des plus importantes. On n'en saurait fournir de meilleure preuve qu'en rapportant certains faits observés depuis longtemps avec la gomme arabique et dont BOURQUELOT (1) a donné, il y a seulement quelques années, une explication satisfaisante.

Dans une traduction française d'un passage du *Manuel de Pharmacie* de GÆTTLING, d'Iéna, on trouve ce qui suit (2) :

... « Des phénomènes inconnus, et jusqu'à ce jour inexp-
« qués, peuvent également compromettre le Pharmacien. Un
« mélange de résine de gaïac, de gomme arabique, de sucre,
« et d'eau de menthe poivrée, offrit, la première fois qu'on
« le composa, une couleur d'un bleu grisâtre. On fit répéter
« le médicament, et il devint sensiblement bleu; peut-être
« s'était-il établi, pendant la manipulation, un commence-
« ment de fermentation et d'acidification. On sait que les
« acides communiquent à la résine de gaïac une teinte
« bleuâtre. Cette teinte est surtout sensible lorsqu'on y
« ajoute de l'esprit de nitre dulcifié. »

Il semble bien, d'après cette citation, que l'auteur ne rat-

(1) Les incompatibilités de la gomme arabique dues à ses propriétés oxydantes; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XIX, 473, 524, 1904.

(2) *Bulletin de Pharmacie*, I, 220, 1809.

tache pas la production de la coloration bleuâtre observée à la présence de la gomme.

Le phénomène est mieux analysé par BOULLAY (1), dans ses « Notes additionnelles » à l'article renfermant le passage qui vient d'être cité :

« Une potion composée d'un sirop simple, d'eaux distillées, « de gomme arabique, et de teinture alcoolique de gaïac, « présente l'aspect effrayant du *vert-de-gris* abondamment « suspendu dans un fluide. Une potion de cette espèce, exé- « cutée chez moi, il y a plus de six ans, était d'un bleu telle- « ment analogue à l'oxyde de cuivre, et d'une couleur si dif- « férente du gris-verdâtre, que présente ordinairement la « teinture de gaïac précipitée par l'eau, que je n'osai la déli- « vrer, sans l'avoir préparée moi-même une seconde fois. Je « m'assurai, par quelques essais, que cette couleur était due « à l'influence de la gomme arabique, et à son action sur la « gomme résine de gaïac ; j'essayai même de recueillir ce « dépôt ; mais le contact de l'air altéra bientôt sa belle « couleur. »

La relation de cause à effet est observée ici d'une façon exacte.

En 1820, PLANCHE (2) a fait cette observation intéressante que le mucilage de gomme arabique ne produit aucun changement lorsque, pour le préparer, on traite la gomme par l'eau bouillante, et il fait remarquer en outre « que la gomme « arabique en poudre, chauffée sans addition d'eau, continue « de colorer en bleu, si on la dissout dans l'eau froide ». D'après cela, « il n'est pas indifférent dans les mélanges extem- « poranés, où entre la résine de gaïac, de faire la solution de « gomme à froid ou à chaud ; en effet, dans l'un des deux « cas, on a un liquide jaune, et dans l'autre un liquide bleu ».

Ces faits s'expliquent facilement, maintenant qu'on sait qu'il existe dans la gomme arabique un ferment oxydant dont l'action sur l'acide gaïaconique de la résine de gayac a pour résultat de transformer ce dernier en un produit d'oxydation de couleur bleue.

(1) *Bulletin de Pharmacie*, I, 224, 1809.

(2) Sur les substances qui développent la couleur bleue dans la résine de gaïac ; *Journ. de Pharm.*, [2], VI, 23, 1820.

BOURQUELOT a insisté sur le grand nombre de substances médicamenteuses susceptibles d'être oxydées par la gomme arabique et il a envisagé séparément à ce point de vue les médicaments *chimiques* et les médicaments *galéniques*.

Les substances chimiques sur lesquelles il a constaté les propriétés oxydantes de la gomme sont toutes des composés organiques appartenant à la série aromatique. Pour beaucoup de ces substances, la nature chimique des produits d'oxydation qu'elles fournissent n'est pas exactement connue; on sait seulement que la gomme agit sur ces substances en les oxydant, l'oxydation pouvant être décelée de différentes façons, notamment par une coloration ou par la formation d'un précipité. On a pu constater ainsi l'action oxydante de la gomme sur le *phénol*, les *crésols*, les *xylénols*, le *carvavrol*, les *naphhtols* α et β , la *pyrocatechine*, l'*acétylgaïacol*, le *vétratol*, le *créosol*, l'*acétyleugénol*, l'*aniline*, la *méthylaniline*, l'*éthylaniline*, la *paratoluidine*, l'*aniline pour rouge*, les *xylidines*, la *naphtylamine* α , la *vératrylamine*, le *pyramidon* et le *camphorate de pyramidon*, le *chlorhydrate d'apomorphine*, l'*ésérine*, l'*adrénaline*, l'*isobarbaloïne*, l'*acide cafétannique*, l'*acide gallique*, le *tannin*.

Pour certains composés, nous connaissons d'une façon assez précise les produits qu'ils fournissent sous l'influence des oxydases, en présence de l'air, et, si les expériences relatives à ces oxydations n'ont pas toujours été réalisées avec la gomme arabique comme source de ferment, il est cependant tout à fait vraisemblable d'admettre que les processus d'oxydation déterminés par la gomme ne doivent pas être considérés comme différents de ceux qui ont été observés.

On sait depuis longtemps que le *pyrogallol* donne ainsi de la *purpurogalline* (1).

J. BOUGAULT (2) a montré que la *morphine* se transforme, par oxydation biochimique, en *oxymorphine* ou *déhydromorphine*. Par un processus analogue, R. LEBAT (3) a

(1) H. STRUVE. — Ueber die Einwirkung des activen Sauerstoffs auf Pyrogallussäure; *Ann. d. Chem. und Pharm.*, CLXIII, 165, 1872.

(2) Oxydation de la morphine par le suc de *Russula delica*, Fr.; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVI, 49, 1902.

(3) Oxydation de la vanilline par le ferment oxydant des Champignons et de la gomme arabique; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XIX, 40, 1904.

obtenu de la déhydrodivanilline en partant de la vanilline. Le produit d'oxydation obtenu par action de la gomme sur le *gaïacol* est vraisemblablement identique à celui obtenu par G. BERTRAND (1) en faisant agir sur le même corps la laccase et considéré par l'auteur comme une *tétragayacquinone*.

H. COUSIN et H. HÉRISSEY (2), qui ont étudié l'oxydation biochimique du *thymol*, de l'*eugénol* et de l'*isoeugénol* sont arrivés à des résultats tout à fait comparables à ceux trouvés antérieurement pour la morphine et la vanilline ; ils ont, en effet, préparé ainsi à l'état de pureté le *dithymol*, le *déhydrodieugénol* et le *déhydrodiisoeugénol*, corps qui résultent de la condensation de deux molécules du composé primitif, avec départ de deux atomes d'hydrogène, comme cela se passe dans la formation de l'*oxymorphine* et de la *déhydrodivanilline*.

Les *médicaments galéniques* qui renferment un ou plusieurs des composés oxydables dont il vient d'être question sont, de ce fait même, altérés sous l'influence oxydante de la gomme arabique. BOURQUELOT a montré qu'il existe encore un grand nombre de préparations galéniques sur lesquelles la gomme agit d'une manière évidente et pour lesquels on ne connaît pas le ou les principes immédiats qui sont oxydés. Il en est ainsi pour les *extraits de quinquina*, de *bistorte*, de *cachou*, de *ratanhia*, de *rhubarbe*, de *Viburnum prunifolium*, de *cola*, pour les infusions de *mauve*, de *violette*, de *neirprun*, de *coquelicot*, etc., etc.

D'après tous les faits qui viennent d'être rapportés, on voit que la gomme doit cesser d'être considérée comme un excipient indifférent, dont on peut user sans précaution.

Pour se mettre à l'abri de toute cause d'altération et de modification des médicaments par la gomme, BOURQUELOT a

(1) Sur l'oxydation du gayacol par la laccase ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVII, 1269, 1903.

(2) Oxydation du thymol par le ferment oxydant des Champignons ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVI, 487, 1907. — Oxydation de l'eugénol par le ferment oxydant des Champignons et par le perchlorure de fer ; obtention du déhydrodieugénol ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 49, 1908. — Oxydation de l'isoeugénol. Sur le déhydrodiisoeugénol ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 193, 1908.

proposé d'employer des solutions de gomme maintenues quelque temps à 100°, dans lesquelles, par conséquent, l'oxydase a été détruite. La dernière édition de la *Pharmacopée suisse* (1) a consacré officiellement cette recommandation.

Il faut bien se rappeler les altérations qui sont ainsi susceptibles de se produire dans certains médicaments, comme les potions, les mucilages, les pilules, par suite de la présence de gomme arabique dont le ferment n'a pas été détruit. On conçoit d'autant mieux, par la suite, les variétés innombrables d'altérations qui peuvent se produire dans les médicaments, sous l'influence de causes d'un ordre tout à fait comparable.

Les ferments oxydants, par exemple, n'existent pas seulement dans la gomme ; ils sont très répandus dans un grand nombre de substances médicamenteuses (2), et l'on pourrait répéter, à l'occasion de celles-ci, ce qui vient d'être dit pour la gomme arabique. Si l'on veut bien se rappeler que les ferments oxydants peuvent agir même dans l'alcool de titre assez élevé, on conçoit combien ces agents sont importants au point de vue de la pratique pharmaceutique.

A côté des ferments oxydants proprement dits, ou oxydases vraies, ou aéroxydases, il existe chez les êtres vivants un certain nombre de substances oxydantes de nature différente de ceux-ci, mais dont la présence détermine le plus souvent des processus comparables à ceux qui se passent avec les aéroxydases. Nous ne pouvons aborder ici la description des substances oxydantes qu'on rencontre chez les êtres vivants, substances pour lesquelles BOURQUELOT (3), l'un des premiers, a tenté une classification ; c'est là une question très complexe dont la mise au point sort du cadre de ce travail et dont nous ne saurions même utilement indiquer la bibliographie qui devrait être trop vaste pour être complète.

(1) *Pharmacopoea helvetica, Editio quarta*, Édition française, p. XIX et p. 288, 1907.

(2) EM. BOURQUELOT. — Ferments solubles oxydants et médicaments ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IV, 48, 1896. — Sur la présence de ferments oxydants dans quelques substances médicamenteuses ; *C. R. Soc. Biol.*, [10], IV, 25, 1897.

(3) Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants ; *C. R. Soc. Biol.*, [10], IV, 402, 1897.

A côté de principes susceptibles de déterminer des oxydations, les êtres vivants, et en particulier les plantes, renferment des ferments solubles qui peuvent produire des hydratations ou *hydrolyses*. Certains de ces ferments solubles agissent sur des sucres; tels sont l'*invertine* ou *sucrase*, la *maltase*, la *lactase*, la *tréhalase*, la *gentiobiase*; d'autres s'attaquent à des polysaccharides de poids moléculaire élevé, qu'ils transforment en sucres simples; tels sont l'*inulase*, l'*amylase*, les *cytases*, la *pectinase*, la *séminase*. Parmi les ferments hydrolysants des *glucosides*, on peut citer l'*émulsine*, la *myrosine*, la *gaulthérase*, la *rhamnase*. Les *ferments protéolytiques*, comme la *pepsine*, la *trypsine*, la *papaïne*, désagrègent les matières albuminoïdes. Les *lipases* qui déboulent les matières grasses sont très répandues dans les graines à albumen huileux. La *présure*, ferment coagulant, se retrouve chez un très grand nombre de végétaux.

Dans la plante même, l'action des ferments solubles s'exerce pour le plus grand profit de l'organisme qui les sécrète. Ils constituent des moyens d'action excellents en vue de la consommation, au moment du besoin, des aliments mis antérieurement en réserve. Leur action est intermittente, adaptée aux nécessités de la nutrition. A la mort de l'organisme, les ferments solubles ne sont pas détruits, mais leur action n'est plus dirigée, n'est plus réglée en vue d'un but déterminé; si les circonstances sont favorables, elle s'exerce alors d'une façon continue et détermine ainsi des modifications profondes dans la composition chimique de l'organisme tout entier.

A l'heure actuelle, ces faits sont trop connus pour qu'il soit nécessaire d'insister sur leur importance. On sait maintenant quelles différences capitales de composition peuvent se rencontrer entre un organe végétal frais et le même organe préalablement desséché; il suffit de citer, comme exemple, un cas qui a été bien étudié à ce point de vue, celui de la *racine de gentiane* (1).

A ce point de vue, les modifications chimiques qui se pas-

(1) EM. BOURQUELOT et H. HÉRISSEY. — Recherches sur la gentianose; *Ann. Chim. Phys.*, [7], XXVII, 1902.

TANRET. — Contribution à l'étude de la gentiane; *Thèse méd.*, Paris, 1905.

sent pendant la *dessiccation* des *drogues* simples nous apparaissent comme très importantes ; et leur étude, pour chaque cas particulier, mériterait d'être l'objet de recherches méthodiquement poursuivies.

Nous n'avons pas ici à envisager la dessiccation des drogues. Les quelques notions qui précèdent sont cependant utiles à retenir. En effet, pendant la préparation de certains médicaments, nous voyons entrer en jeu l'activité des divers agents fermentaires que la drogue a conservés intacts, malgré sa dessiccation, et qui, suivant la faveur des circonstances, détermineront des modifications chimiques plus ou moins profondes. Supposons, par exemple, qu'on veuille préparer à froid l'extrait *aqueux* d'une drogue contenant à la fois un glucoside et le ferment hydrolysant de ce dernier ; en présence de l'eau, l'enzyme agira sur le glucoside et suivant la durée du contact, suivant la température, suivant l'état d'acidité ou d'alcalinité de la liqueur, une partie seulement ou la totalité du glucoside pourra se trouver dédoublée. Si la colature aqueuse résultant du traitement par l'eau est ensuite évaporée à une température élevée, alors, le ferment sera détruit et il n'y aura plus lieu de s'occuper de son action ; mais si l'évaporation, comme cela se pratique le plus souvent dans l'industrie, est faite à basse température sous pression réduite, le ferment restera inaltéré dans le médicament et son action pourra toujours se manifester au gré des circonstances.

J'ai envisagé l'exemple d'un extrait résultant d'un *macéré aqueux* parce que, d'une façon générale, les ferments hydrolysants n'agissent pas dans un milieu notablement alcoolique. Comme on l'a dit plus haut, il en est tout autrement des oxydases.

Pour supprimer cette cause constante d'altération des médicaments résultant de la présence d'agents enzymotiques, BOURQUELOT (1) a indiqué un procédé très simple et tout à fait approprié, qui consiste à traiter les drogues par l'alcool bouillant.

(1) Ferments solubles oxydants et médicaments ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IV, 484, 1896. — Etude sur les altérations des médicaments par oxydation ; *Congrès international de médecine. Section de thérapeutique*, 110, 1900.

En réalité, ce procédé a été spécialement imaginé en vue du traitement des organes végétaux frais, dans le but d'apporter plus de précision et plus de sûreté dans les méthodes généralement utilisées pour la recherche et l'étude des principes immédiats ; appliqué dans la pratique pharmaceutique aux drogues fraîches ou sèches (1), il conduit à l'obtention de médicaments qui ne doivent pas être substitués, sans prescription spéciale, aux médicaments correspondants des diverses pharmacopées officielles. Il ne nous appartient pas ici d'entrer dans la discussion de leur valeur thérapeutique, qui est certainement supérieure à celle des médicaments préparés par les méthodes ordinaires ; mais, ce qui doit être retenu, c'est la constance relative de leur composition au cours de leur conservation ; des recherches encore inédites montrent que les modifications éprouvées sous l'influence du temps par de tels médicaments (par exemple *alcoolatures* et *teintures* préparées avec l'alcool bouillant) sont incomparablement plus faibles que celles qu'on constate dans les médicaments correspondants, préparés suivant les méthodes ordinaires avec de l'alcool froid.

Ce rapide exposé des causes d'altération des médicaments montre combien sont multiples les influences susceptibles de modifier plus ou moins profondément la nature de ces derniers.

Ces causes d'altération n'agissent pas isolément ; elles se rencontrent presque toujours associées. On a vu, par exemple, que la lumière favorise l'oxydation directe des composés organiques par l'oxygène de l'air ; la présence d'humidité permet à l'acide carbonique de réagir sur un certain nombre de corps. On connaît d'autre part l'influence énorme d'une température favorable, pour le développement des microorganismes et pour l'accomplissement des diverses réactions fermentaires. En réalité, au point de vue pratique, il est plutôt heureux de constater que beaucoup d'altérations ne peuvent être déterminées que par l'action combinée de plusieurs facteurs. En effet, il en résulte que, dans beaucoup de

(1) Pour ces dernières, voir : L. ROSENTHALER et R. MEYER. — Sur les extraits contenant des glucosides : *Arch. der Pharm.*, CCXLVII, 28, 1909.

cas, il suffira de supprimer un de ces facteurs pour enlever du même coup toute importance aux autres.

C'est ainsi qu'une dessiccation parfaite des médicaments ne supprime pas les germes et les ferments solubles que renferment ces médicaments ; elle empêche cependant toute action nocive de la part de ces agents d'altération, par ce fait même que, l'eau ayant été complètement éliminée, le milieu n'est plus favorable ni au développement des microorganismes, ni aux réactions fermentaires.

Pour la même raison, beaucoup d'altérations résultant de réactions chimiques ne peuvent se faire dans un milieu complètement sec. Cela est bien d'accord avec l'observation courante qui montre que, d'une façon générale, les médicaments solides se conservent beaucoup mieux que les médicaments liquides.

Au cours de l'exposé qui va suivre, on aura l'occasion d'utiliser les remarques qui précèdent, dans l'application pratique des procédés appropriés à la conservation des médicaments chimiques et des médicaments galéniques.

DEUXIÈME PARTIE

ALTÉRATIONS ET CONSERVATION DES MÉDICAMENTS CHIMIQUES

On utilise en pharmacie un grand nombre de composés chimiques définis ; chaque jour encore, les chimistes offrent en expérimentation aux thérapeutes de nouveaux produits, dont beaucoup, il faut bien le dire, sont destinés à tomber dans l'oubli. Il ne m'est donc pas possible de parler de *tous* les médicaments. Je m'occuperai plus spécialement de ceux inscrits dans la Pharmacopée française de 1908 et aussi d'un certain nombre d'autres qui, bien que n'ayant pas leur place dans le livre officiel, sont cependant assez couramment prescrits pour se trouver généralement dans les pharmacies. A ce point de vue, il nous faudra envisager aussi quelques réactifs usuels, indispensables au pharmacien pour l'essai qualitatif ou quantitatif des produits qu'il manipule.

J'examinerai successivement les médicaments *inorganiques* et les médicaments *organiques*. Cet examen sera fait suivant un *ordre chimique*, de beaucoup préférable à mon avis à l'ordre alphabétique, en ce sens qu'il nous permettra de grouper sous des remarques communes des médicaments de composition analogue.

MÉDICAMENTS INORGANIQUES

Corps simples.

Métalloïdes.

Eau de chlore. — L'eau de chlore est inscrite au Codex de 1908 comme réactif ; c'est à ce titre qu'elle doit être envisagée ici.

A la température ordinaire et sous l'influence de la lumière, le *chlore* en solution décompose lentement l'eau avec formation d'*oxygène* et d'*acide chlorhydrique*, et cette réaction n'est pas limitée par la réaction inverse, contrairement à ce qui se passe dans la décomposition de l'eau par le chlore à la température du rouge; de plus, comme produit secondaire, il se forme une petite quantité d'*acide chlorique*. Aussi le Codex (p. 842) indique-t-il que « l'eau de chlore doit être à saturation et de préparation récente ».

Si l'on doit cependant conserver quelque temps de l'eau de chlore, il est bon de la maintenir dans un endroit frais, à l'obscurité, dans des flacons de verre bien pleins et bouchés à l'émeri, car le chlore attaque le liège. P. CHASTAING indique aussi que l'eau de chlore peut être conservée dans un flacon rouge monochromatique.

Le *brome*, pur et sec, se conserve facilement dans des flacons bouchés à l'émeri, tenus bien fermés. On a conseillé parfois de le recouvrir d'une couche d'acide sulfurique; cette précaution n'a aucun avantage au point de vue de la conservation; elle n'a d'autre résultat que celui de diminuer l'émission des vapeurs de brome, lorsqu'on débouche le flacon.

A froid et en présence de la lumière, le brome décompose l'eau et il se fait de l'*acide bromhydrique*. Cette réaction s'opère beaucoup moins rapidement à l'obscurité (1).

L'eau de brome devra donc être conservée à l'obscurité de même que l'eau de chlore; elle s'altère d'ailleurs beaucoup plus lentement que cette dernière.

L'*iode* métalloïdique est inaltérable. Pour empêcher les pertes par volatilisation, il suffit de le conserver dans des flacons de verre qui doivent être bouchés à l'émeri, car l'iode attaque les bouchons de nature organique.

L'*oxygène* est livré habituellement par l'industrie dans des récipients en fer forgé dans lesquels il est comprimé à 120 atmosphères environ. Pour l'usage médical, il est transvasé par le pharmacien dans des ballons de caoutchouc de capacité variable. On a signalé des accidents graves survenus au cours de cette opération de transvasement.

(1) J.-M. EDER. — Untersuchungen über die chemischen Wirkungen des Lichtes; *Monatsh. Chem.*, [6], 502, 1885.

En 1903 (1), un élève en pharmacie, ayant à remplir d'oxygène un ballon de caoutchouc, se mit en devoir de tourner, au moyen d'une clef, un pointeau situé au sommet de l'appareil renfermant l'oxygène comprimé, pour mettre en communication cet appareil avec le ballon de caoutchouc; il ressentit alors aux deux mains une sensation de brûlure intense; en même temps, une fusée de particules métalliques en ignition sortit de l'appareil, projetant des morceaux de cuivre à demi fondus, et ne cessa que lorsque l'appareil fut complètement vide. L'élève eut les mains horriblement brûlées, et fut plusieurs mois à se remettre complètement de ses blessures.

L'enquête qui fut faite à la suite de cet accident montra qu'il se trouvait probablement dans le pointeau un corps gras, ou un hydrocarbure, comme la vaseline ou l'huile de vaseline, qui, mis brusquement en contact avec l'oxygène au moment de la manœuvre de la clef, se combina avec ce dernier, avec une production de chaleur suffisante pour s'enflammer et porter le cuivre environnant au rouge; l'oxygène entretint cette combustion et projeta au dehors les particules en fusion.

Il faut donc observer la plus grande prudence dans le maniement des récipients dans lesquels on conserve l'oxygène, et il ne faut jamais graisser les raccords de ces récipients.

Le *soufre* est utilisé en pharmacie sous trois formes: soufre précipité, soufre sublimé et soufre sublimé lavé. Il n'y a pas de précautions spéciales à prendre pour conserver ces médicaments. Remarquons toutefois que le *soufre précipité* et le *soufre sublimé* contiennent des traces de matières étrangères constituées par du *bisulfure d'hydrogène* pour le premier et par des *composés oxygénés acides* pour le deuxième; ces matières étrangères se modifient au cours de la conservation, de telle sorte que lorsque ces deux soufres sont conservés depuis longtemps, leurs propriétés peuvent différer légèrement de celles des mêmes médicaments récemment préparés.

Le *phosphore* s'oxyde dans l'air à la température ordinaire; dans l'air sec, il se fait de l'*anydride phosphoreux*; dans l'air humide, il y a production d'*acide phosphoreux*, d'*acide phosphorique* et d'*acide hypophosphorique*; les fumées

(1) Journ. de Pharm. et de Chim., [6], XIX, p. xxxviii, 1904.

blanches qui se produisent dans ce cas paraissent dues à la condensation de la vapeur d'eau par ces acides; elles contiennent en outre de l'ozone et de l'azotite d'ammonium; il semble aussi se former un peu d'eau oxygénée. Il faut se rappeler que le phosphore peut s'enflammer dans l'air sec à partir de $+43^{\circ}$, c'est-à-dire à une température relativement basse.

Sous l'influence de la lumière, le phosphore se colore superficiellement en rouge. On sait depuis SCHROETER (1848) que le corps rouge formé n'est pas un produit d'oxydation du phosphore, comme on l'avait cru tout d'abord; c'est un état allotropique du phosphore blanc; c'est du *phosphore rouge*.

Pour toutes les raisons qui viennent d'être énumérées, « le phosphore blanc doit être conservé dans des flacons en verre, remplis d'eau distillée bouillie, bouchés et enfermés dans des récipients de fer-blanc. Ces récipients doivent, « précaution essentielle, être placés à l'abri de la gelée. » (Codex, p. 466.)

L'*antimoine* est inaltérable dans l'air sec à la température ordinaire; il s'oxyde lentement à l'air humide, surtout lorsqu'il est très divisé (1). Il suffit donc seulement de le préserver de l'humidité.

Charbon. — Trois variétés de charbon sont inscrites dans la Pharmacopée Française : le charbon animal ordinaire, le charbon animal purifié et le charbon végétal officinal. Tous ces charbons absorbent facilement l'humidité et les gaz de l'atmosphère. Aussi doit-on les conserver dans des flacons bouchés et non pas, comme on le fait couramment dans les pharmacies, dans des poudriers simplement recouverts d'une capsule de fer blanc.

Métaux.

Les métaux susceptibles d'être utilisés, en pharmacie, à l'état de corps simples, sont en nombre très restreint; ce sont le zinc (utilisé comme réactif), le fer, le bismuth, le cuivre (utilisé comme réactif), le mercure, l'argent et l'or.

Le *zinc* est très oxydable; au contact de l'air humide, il se

(1) A. DITTE et R. METZNER. — Action de l'antimoine sur l'acide chlorhydrique; *C. R. Ac. des Sciences*, CXV, 938, 1892.

recouvre rapidement d'une légère couche d'*hydrocarbonate de zinc*. Lorsque le zinc est en masses ou en lames, l'altération n'est que superficielle, car les couches profondes sont protégées par l'hydrocarbonate formé; s'il s'agit au contraire de limaille de zinc et, à plus forte raison, de poussière de zinc, la transformation peut être rapidement totale. Le zinc en limaille ou en poussière doit donc être soigneusement préservé du contact de l'air humide.

Il en est de même du *fer* qui est très oxydable à l'humidité en se transformant en *sesquioxyde hydraté*.

Le *bismuth* s'oxyde très légèrement dans l'air; c'est même à la formation d'une très légère pellicule d'*oxyde* qu'est dû l'aspect irisé que présente la surface des cristaux de bismuth; cependant cette oxydation est très faible et très superficielle, et il n'y a pas d'autre soin à prendre vis à vis du bismuth que de le conserver seulement au sec.

Le *cuiore*, sous forme de tournure, tel qu'on l'emploie en pharmacie dans certaines recherches analytiques, ne subit aucune altération dans l'air sec, à la température ordinaire.

Le *mercure* doit être renfermé dans des flacons résistants bouchés au liège; il est à peu près inaltérable à l'air, il se fait seulement une oxydation très superficielle, presque insignifiante, très limitée, qui donne naissance à une trace d'oxyde mercurieux.

Les feuilles d'*argent* ou d'*or* utilisées en pharmacie pour l'argenture ou pour la dorure des pilules se conservent inaltérées dans l'air sec.

Composés binaires.

Corps neutres.

Eau. — L'eau distillée doit être renfermée dans des flacons soigneusement bouchés, si on veut lui conserver toutes ses qualités. En effet, abandonnée à elle-même dans les laboratoires ou dans les pharmacies, elle dissout rapidement les vapeurs des composés divers qui sont répandus dans l'atmosphère; elle peut ainsi, suivant les cas, devenir acide ou alcaline. Certains inconvénients peuvent résulter de l'emploi d'une pareille eau, lorsqu'on l'utilise par exemple pour

préparer des solutions de principes facilement altérables.

On emploie souvent maintenant l'*eau stérilisée*. Cette eau doit être renfermée dans des récipients choisis de telle façon que le transvasement puisse se faire facilement, sans souiller le liquide de bactéries. Un des dispositifs les plus simples consiste à recouvrir le goulot du flacon avec de l'ouate enveloppée de gaze, avant de procéder à la stérilisation. Les parois du goulot sur lesquelles le liquide s'écoulera peuvent être ainsi conservées stériles, comme le liquide lui-même.

Eau oxygénée. — L'eau oxygénée, même anhydre, lorsqu'elle est bien pure, ne se décompose que très lentement à la température ordinaire, si on la conserve dans un vase à parois lisses; c'est pour cette raison que, dans l'industrie, on conserve souvent les solutions concentrées d'eau oxygénée dans des vases de verre dont les parois ont été préalablement enduites de paraffine.

Les solutions d'eau oxygénée sont relativement stables à froid, quand elles sont pures, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent ni corps à réaction alcaline, ni sels de métaux lourds, ni particules solides d'alumine ou de silice. Ce n'est pas le cas des solutions habituellement employées qui, en général, ne représentent pas des solutions de bioxyde d'hydrogène pur dans l'eau, mais sont toujours mélangées de substances étrangères. Aussi, l'eau oxygénée des pharmacies est-elle sujette à s'altérer assez rapidement. On a reconnu que la lumière et l'élévation de la température accélèrent cette décomposition. Les acides augmentent au contraire la stabilité de l'eau oxygénée; il en serait de même de l'addition à l'eau oxygénée d'un certain nombre de corps, comme l'éther, l'alcool, la glycérine, le camphre, l'acide camphorique, le chloroforme.

E. SONNERAT (1) a conseillé de conserver l'eau oxygénée à l'obscurité et au frais après l'avoir additionnée de 10 grammes d'acide sulfurique par litre. Au moment du besoin, on neutralise l'acide sulfurique au moyen d'une quantité suffisante d'eau de baryte titrée.

(1) Étude sur l'eau oxygénée médicinale; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], VII, 492, 1883.

ALLAIN (1) a observé que la décomposition de l'eau oxygénée médicinale, contenant 10 grammes de chlorure de sodium ou de calcium par litre est dix fois moins rapide qu'avec d'autres corps tels que les acides phosphorique et sulfurique à la dose de 1 gramme par litre, ou l'alcool à 93° à raison de 2 à 3 p. 100; il a constaté que l'effet favorable maximum, toutes choses égales d'ailleurs, se produit avec le chlorure de sodium, dans un récipient en verre de couleur jaune. Il conclut de ses recherches que l'emploi de l'eau oxygénée médicinale contenant 10 grammes de chlorure de sodium par litre présente de sérieux avantages, au point de vue de la conservation pratique du médicament.

A. FISCHER (2) a publié en 1907 un mémoire étendu sur l'altérabilité et sur les procédés de conservation des solutions d'eau oxygénée. Il a reconnu que les solutions étendues, même préparées par dilution d'eau oxygénée concentrée ne contenant pas d'impuretés, sont néanmoins susceptibles de se décomposer plus ou moins rapidement. Il conseille de préparer au moment du besoin les solutions diluées, en utilisant l'eau oxygénée pure à 30 pour 100. Au cours de son mémoire, il reconnaît d'ailleurs l'influence favorable de faibles quantités d'acide pour la conservation de l'eau oxygénée.

Nous devons conclure, en somme, que les meilleures conditions de conservation de la solution officinale sont l'absence de lumière, une température peu élevée et la présence d'une faible quantité d'acide.

Eaux minérales. — Les eaux minérales naturelles se conservent d'autant mieux qu'on a pris plus de soin au moment de leur embouteillage; à ce point de vue, les conditions les plus favorables seraient évidemment d'employer toujours des bouteilles et des bouchons stérilisés.

Les flacons doivent être maintenus couchés horizontalement dans un lieu sec, frais et obscur.

Les *eaux sulfureuses*, en raison de leur composition, subis-

(1) De l'action conservatrice des chlorures de sodium et de calcium sur l'eau oxygénée médicinale; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIV. 162, 1906.

(2) Die Zersetzlichkeit der Wasserstoffperoxydlösungen; *Pharm. Centralh.*, XLVIII, 57, 1907.

sent des altérations particulières facilement appréciables; au contact de l'air, en effet, il y a presque toujours mise en liberté de soufre et l'eau se présente alors avec des aspects variés. Tantôt, elle est blentée; d'autres fois, elle est jaune, par suite de la formation d'un polysulfure, comme cela se passe avec les eaux de Barèges. Souvent, à la couleur propre du soufre, se mêle celle du sulfure de fer qui donne une teinte grise plus ou moins prononcée.

Dans certaines eaux ferrugineuses, en particulier dans les *eaux ferrugineuses carbonatées*, on observe, au bout d'un certain temps, la formation d'un dépôt ocreux d'oxyde de fer provenant de la décomposition du bicarbonate ferreux.

Les diverses altérations *chimiques* des eaux minérales ont d'ailleurs été observées depuis longtemps par les pharmaciens (1); elles sont décrites dans les traités spéciaux d'hydrologie, et il n'y a pas lieu d'en dresser ici la nomenclature, d'autant plus que la plupart des composés chimiques qui existent dans les eaux minérales sont déjà envisagés dans d'autres parties de cet exposé.

Par contre, nous ne devons pas passer sous silence des travaux récents qui sont venus donner un intérêt tout particulier à la question de la conservation des eaux minérales. Ces travaux ont démontré qu'il se passe dans les eaux minérales, à partir du moment où on les recueille, toute une série de modifications antérieurement ignorées et qui sont cependant de la plus haute importance.

En étudiant les gaz qui se dégagent au griffon des sources, C. MOUREU (2), mit en évidence dans ceux-ci la présence d'argon, d'hélium, de crypton, de néon et de xénon. Entre temps, P. CURIE et A. LABORDE (3) constataient qu'un grand nombre d'eaux minérales sont radioactives.

(1) P. A. SOULÈS. — Thèse citée, p. 74.

(2) Sur les gaz de quelques eaux minérales; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVII, 49, 1903. — Sur les gaz rares des sources thermales. I. Détermination globale; présence générale de l'argon et de l'hélium; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIV, 337, 1906. — Séance de la Société de Pharmacie de Paris, 3 juillet 1907; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVI, 1907.

(3) Sur la radioactivité des gaz qui se dégagent de l'eau des sources thermales.; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVIII, 1150, 1904.

Les travaux de RAMSAY et de ses collaborateurs ayant montré que l'émanation de radium pouvait engendrer les gaz rares au contact de certains composés chimiques, il apparaissait ainsi, entre la radioactivité des eaux minérales et la présence des gaz rares dans ces dernières, une relation de cause à effet qui a été vivement mise en lumière par les recherches de MOUREU (1). D'après ce dernier, il faut certainement attribuer, dans l'action des eaux minérales sur l'économie, une part importante aux émanations radioactives des eaux minérales, d'où dérivent les gaz rares, et dont on connaît d'ailleurs l'action puissante sur l'organisme. Il est d'ailleurs certaines eaux très radioactives, comme celles de Gastein, dans le Tyrol et de Plombières, dans les Vosges, dont la minéralisation, pauvre et banale, ne peut expliquer leurs effets thérapeutiques certains, et depuis longtemps reconnus par les cliniciens.

Mais l'émanation du radium est instable et se détruit d'une façon continue, si bien qu'au bout d'un mois l'eau n'est plus pratiquement radioactive. « Une eau thermale, surtout « si elle est fortement radioactive, est *vivante* à la source ; « elle meurt ensuite lentement pour devenir finalement un « cadavre... » « Il ne nous est pas permis de considérer une « eau thermale, transportée et conservée, comme entière- « ment identique à ce qu'elle était au moment de l'émer- « gence. Et, quand le chimiste l'analyse, il ne fait, selon « l'heureuse et forte expression de Pidoux, que *disséquer son* « *cadavre...* »

« ...Une eau minérale est un tout, un bloc, comme l'opium, « comme la digitale, comme la belladone ; et, dans l'état « actuel de nos connaissances, entamer ce bloc, c'est s'exposer « à en compromettre plus ou moins gravement l'harmonie « et l'efficacité. » (MOUREU.)

Ces modifications des eaux minérales pendant leur conservation sont intéressantes à noter ; elles sont un exemple de ces altérations non encore soupçonnées hier ; il a fallu des travaux de physique de la plus haute portée, puisqu'ils touchent à l'essence même de la matière, pour faire sortir de

(1) Les dégagements gazeux des sources thermales. Radioactivité et gaz rares ; *Revue scientifique*, [5], IX, 353, 1908.

l'ombre et éclairer de la lumière la plus vive une question qui paraissait n'être seulement qu'un simple point assez peu attrayant de pratique pharmaceutique.

Le problème de la conservation des eaux minérales est donc loin d'être résolu. A. JABOIN et BEAUDOIN (1) ont pensé pouvoir remédier à la disparition graduelle des émanations radioactives dans les eaux minérales en additionnant ces dernières de bromure de radium, en quantité telle que l'eau traitée possède indéfiniment la même radioactivité qu'à la source. Les expériences ont montré qu'il était possible de réaliser pratiquement la radioactivation artificielle des eaux minérales. D'ailleurs, le radium ainsi ingéré ne séjourne pas dans l'organisme et il est éliminé dans les quelques jours qui suivent l'ingestion.

L'*iodure de soufre* (2), parfois utilisé en pharmacie, s'altère au contact de l'air et des dissolvants. Il doit être bien desséché et conservé dans des flacons soigneusement bouchés.

Le *phosphure de zinc* n'est oxydable dans l'air qu'à une très haute température; on l'enferme dans un flacon bouché.

Composés binaires acides.

La solution d'*acide sulfhydrique* est inscrite au Codex comme réactif. Cette solution doit être préparée avec de l'eau distillée. Elle s'oxyde facilement à l'air en déposant du *soufre*, en même temps qu'il se forme de l'*acide sulfurique*. La lumière facilite cette oxydation; celle-ci, au contraire, est retardée si on recouvre la solution de pétrole, ou si la solution a été préparée avec de l'eau renfermant de la glycérine.

La solution sera maintenue au frais, dans des flacons bien bouchés et à l'obscurité.

L'*acide chlorhydrique officinal* reste inaltéré quand il est conservé dans des flacons bouchant à l'émeri. Il attaque en effet le liège en se colorant en brun.

La solution d'*acide bromhydrique* est décomposée par

(1) Sur la radioactivation artificielle des eaux minérales et sur l'élimination du radium soluble; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 15, 1909.

(2) PRUNIER. — Soufre iodé et iodure de soufre; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IX, 421, 1899.

l'oxygène de l'air, avec mise en liberté de *brome*, d'autant plus rapidement qu'elle est plus concentrée ; la lumière favorise cette décomposition. Le *soluté officinal d'acide bromhydrique* (à 10 pour 100) doit être maintenu à l'obscurité dans des flacons bouchant à l'émeri ; il peut ainsi se conserver fort longtemps.

Acides oxygénés.

Un certain nombre de ces acides attirent facilement l'humidité de l'air ; une première précaution à prendre est donc de les soustraire au contact de ce dernier. Ils peuvent en outre éprouver certaines altérations spéciales à chacun d'eux.

Ainsi, l'*acide azotique* se colore sous l'influence de la lumière solaire ; celle-ci le décompose en effet en *oxygène* et en *acide hyppoazotique* qui se dissout dans l'acide non décomposé. L'acide azotique, qui attaque d'ailleurs les matières organiques, doit donc être conservé à l'obscurité et dans des flacons bouchant à l'émeri. Les flacons qui servent à l'usage courant devront être en verre jaune.

L'*eau régale* est conservée dans les mêmes conditions.

L'*acide chromique* est déliquescant et facilement réductible par un grand nombre de corps. CHASTAING conseille de l'enfermer dans des flacons jaunes.

L'*acide sulfurique officinal* doit être conservé dans des vases secs, bouchant à l'émeri, à l'abri de l'air dont il absorbe l'humidité et des poussières qui le colorent. La lumière ne le décompose pas, quand il est bien pur.

Les mêmes précautions s'appliquent à la conservation de l'*acide phosphorique officinal*.

L'*anhydride arsénieux* et l'*acide borique* sont inaltérables à l'air et à la lumière.

La dissolution d'*anhydride carbonique*, vulgairement appelée eau de Seltz, est généralement conservée en siphons. L'armature métallique de ceux-ci doit être en étain fin. Il faut éviter de laisser les siphons pleins dans un local où règne une température élevée et de les exposer à la chaleur directe du soleil ; l'observation de ces dernières précautions a été maintes fois la cause de dangereuses explosions.

Oxydes métalliques.

L'*hydrate de potasse* et l'*hydrate de soude* solides doivent être soigneusement préservés du contact de l'air dont ils fixent rapidement l'anhydride carbonique et l'humidité pour se transformer en carbonates. Il faut conserver ces alcalis dans des vases secs, bouchés avec des bouchons de liège imprégnés de paraffine ; il en est de même de leurs solutions aqueuses et alcooliques. Les bouchons en verre sont inutilisables, car ils arrivent à adhérer si fortement au goulot qu'il est bientôt impossible de les en détacher ; si cependant on croyait devoir les employer, il faudrait du moins les enduire préalablement de vaseline.

Les solutions alcooliques, surtout si elles sont exposées à la lumière, prennent peu à peu une teinte brune. Les solutions aqueuses concentrées attaquent peu à peu le verre du flacon ; le médicament est alors souillé par des silicates solubles. La conservation n'est donc pas illimitée.

L'*ammoniaque*, base puissante, doit être rangée à côté de la potasse et de la soude ; cette solution est colorée par le contact du liège, et, d'autre part, elle attaque les bouchons de caoutchouc ; on la conservera donc dans des flacons bouchés à l'émeri.

La *chaux caustique*, la *baryte anhydre* ou *hydratée*, la *magnésie calcinée* et la *magnésie hydratée* doivent être renfermées dans des flacons bien bouchés, à l'abri de l'acide carbonique de l'air qu'elles absorbent. On prend les mêmes précautions pour leurs solutions ou leurs suspensions aqueuses. Dans les solutions, l'altération est facile à constater, car il se forme un trouble ou un dépôt dus à la formation de carbonate insoluble. L'*eau de chaux* doit être conservée dans des flacons bouchés, en présence d'un excès de chaux non dissoute. On la décante et on la filtre seulement au moment de l'emploi.

Certains *bioxydes* ou *peroxydes* de métaux alcalins ou alcalino-terreux sont entrés depuis plusieurs années dans la pratique pharmaceutique. Il faut les préserver de l'humidité de l'air qui les décompose en produisant de l'*eau oxygénée*, réaction qui est précisément la raison d'être de leurs emplois thérapeutiques.

L'*oxyde de zinc* et le *bioxyde de manganèse* sont inaltérables à l'air sec.

Le *sesquioxycde de fer hydraté*, gélatineux, doit être conservé dans un endroit frais, à une température inférieure à 20°, sous l'eau distillée. Il subit cependant des modifications (1) qui obligent à le renouveler assez souvent, tous les six mois environ, comme le conseille le Codex. Les divers autres *oxydes de fer*, actuellement employés en pharmacie, ne nécessitent pas de mention spéciale.

L'*oxyde de bismuth hydraté* ou *oxyde blanc de bismuth* et aussi l'*oxyde de plomb* doivent être conservés en flacons bouchés ; ces composés noircissent très facilement en effet au contact des émanations sulfhydriques.

La lumière noircit le *minium* qui doit être conservé à l'obscurité ou dans des flacons jaunes.

Il en est de même des *oxydes jaune et rouge de mercure*. La lumière agirait en effet sur l'oxyde mercurique en le décomposant partiellement (GUIBOURT).

Sulfures.

Un certain nombre de sulfures employés en pharmacie subissent au contact de l'air des altérations notables. En effet, ils tendent ordinairement à s'oxyder, en fixant l'oxygène de l'air. CHASTAING conseille d'une façon générale de les placer dans des flacons violets, de même que « tous les sels au minimum qui tendent à passer au maximum ». Le *trisulfure d'antimoine* ne nécessite toutefois, pour sa conservation, aucune précaution spéciale.

Le *pentasulfure d'antimoine* ou *soufre doré d'antimoine* et le *kermès minéral* (2) s'altèrent à l'air humide : il faut les garder dans un flacon bouché, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Le *sulfoantimoniate de sodium* ou *sel de Schlippe*, qui sert à préparer le soufre doré d'antimoine, est très altérable à l'air qui le jaunit, puis le brunit (PRUNIER). Ses solutions,

(1) Voir L. PRUNIER. — *Médicaments chimiques*, I, 291, Paris, 1896.

(2) T. JAHN. — *Practische Bemerkungen über den officinellen Kermes und Goldschwefel*, Arch. der Pharm., [2], XXII, 40, 1840.

aqueuses, presque incolores, se décomposent rapidement, avec formation de *carbonate* et d'*hyposulfite*. Ce sel doit donc être employé immédiatement après sa préparation.

Le *sulfure de potasse* ou *foie de soufre potassique* est rouge brun quand il vient d'être préparé. Il est très hygroscopique et se recouvre rapidement à l'air d'une couche opaque jaune verdâtre, formée de *soufre* et d'*hyposulfite*. L'altération envahit ensuite peu à peu la masse tout entière. La solution aqueuse s'oxyde lentement à l'air en donnant du *soufre*, de l'*hyposulfite* et du *carbonate*; elle ne doit pas être préparée à l'avance. Quant au produit solide, il faut le conserver soigneusement à l'abri de l'air humide en l'enfermant dans des vases de verre ou de grès bien bouchés.

Le *monosulfure de sodium* cristallisé est déliquescent : de plus, il s'oxyde rapidement à l'air en se transformant en un mélange de *carbonate* et d'*hyposulfite* : en solution très étendue, il peut même se faire du *sulfate*.

Quant au *sulfure de soude* ou *polysulfure de sodium* solide, il subit des altérations tout à fait analogues à celles du *sulfure de potasse*. Tous ces médicaments doivent être conservés à l'abri de l'air, et leurs solutions doivent être utilisées peu de temps après leur préparation.

La solution de *sulfure d'ammonium* est d'abord incolore : exposée à l'air, elle jaunit rapidement par suite de la formation d'un *polysulfure* qui se convertit ultérieurement en *hyposulfite* et en *sulfate*. Il faut la conserver à l'abri de l'air; il en est de même de la solution de *sulfure d'ammonium sulfuré*.

Le *sulfure de fer hydraté* ou *sulfure ferreux* se transforme très facilement à l'air en *sulfate*. On le conserve « dans des petits flacons remplis d'eau distillée, bouillie et très exactement fermés. » (*Codex*, 1908, p. 302.)

Chlorures.

Le *chlorure de potassium*, le *chlorure d'ammonium*, le *chlorure de sodium pur* et le *chlorure de baryum* sont inaltérables à l'air.

Le *chlorure de calcium cristallisé*, le *chlorure de calcium fondu*, le *chlorure de magnésium*, le *protochlorure de*

manganèse et le *trichlorure d'antimoine* fixent l'humidité de l'air; ils doivent être renfermés dans des vases bien bouchés, qu'on placera, pour plus de sécurité, dans un endroit aussi sec que possible.

Le chlorure d'or et de sodium est à peu près inaltérable à l'air; mais, comme il attaque les matières organiques, il faut l'enfermer dans un flacon bouchant à l'émeri.

Le *protochlorure de fer officinal* est déliquescent; il s'oxyde facilement à l'air, en se transformant en *oxychlorure ferrique*. Il faut le renfermer dans des flacons soigneusement bouchés. Pour faciliter sa conservation, on peut l'additionner d'une trace d'alcool et laisser le vase de verre qui le contient exposé à la lumière. Le composé organique agit comme réducteur sur les produits d'oxydation qui tendent à se former.

La *solution officinale de perchlorure de fer* est presque inaltérable par la lumière et par l'air lorsqu'elle ne contient pas de substances étrangères. On verra plus loin, à propos des médicaments galéniques, qu'elle est facilement réduite par certains composés en présence de la lumière. Comme elle attaque le liège, on doit se servir, pour la conserver, de flacons bouchés à l'émeri.

On sait depuis longtemps (1) que le *calomel* noircit à la lumière. D'après certains auteurs, il se ferait du *mercure* et du *sublimé*; pour d'autres, il y aurait formation d'un *chlorure basique* et mise en liberté d'*acide chlorhydrique*. Quoi qu'il en soit, le *calomel* et le *précipité blanc* doivent être soustraits à l'action de la lumière.

BOULLAY (2) a constaté que le *sublimé corrosif*, même à l'état solide, est décomposé par la lumière. Il y a « une action « marquée de la part de la lumière sur le muriate sur-oxy- « géné de mercure, action dont les résultats sont la soustrac- « tion d'une petite quantité d'oxygène et d'acide, et la for- « mation de mercure doux ».

La question de la stabilité des *solutions aqueuses* éten-

(1) A. VOGEL. — De l'action de la lumière solaire sur les corps simples et sur quelques composés chimiques; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [2], I, 194, 1815.

(2) Sur diverses altérations qu'éprouvent les muriates de mercure par l'action de différents corps; *Ann. Chimie*, [1], XLIV, 180, 1802.

dues de sublimé a suscité de nombreuses recherches. Si on les prépare avec de l'eau ordinaire, les solutions de sublimé au millième ne tardent pas à se décomposer : on observe, le plus souvent, au fond du vase, un dépôt blanc d'oxy-chlorure.

D'après V. MEYER (1), les solutions de sublimé, faites dans l'eau *distillée*, seraient très stables, même en vase ouvert. Les solutions faites avec de l'eau de source pourraient très bien se conserver à l'obscurité, surtout si on les additionne d'une petite quantité de sel marin (1 pour 1.000).

C. TANRET (2) a montré que, dans les conditions ordinaires, l'air peut être considéré comme sans action sur la solution de sublimé au millième dans l'eau distillée, tandis qu'il la décompose, s'il est chargé de vapeurs ammoniacales.

E. BURCKER (3), est arrivé aux conclusions suivantes en opérant sur les solutions aqueuses de sublimé au millième :

1° Les eaux ordinaires, par les principes qu'elles contiennent, provoquent la décomposition *immédiate* du bichlorure de mercure, et cette décomposition continue sous l'influence combinée de l'air et de la lumière, ainsi que des principes minéraux et organiques contenus dans l'eau ou amenés par l'air ;

2° La décomposition commencée s'arrête, ou du moins devient insignifiante, lorsque la dissolution est soustraite à l'action de l'air et de la lumière ;

3° Les dissolutions de bichlorure de mercure, préparées avec de l'eau distillée pure, ne subissent que des décompositions insignifiantes, même lorsqu'elles restent exposées à l'air et à la lumière.

D'après H. TELMON (4), la lumière agirait cependant sur les solutions de sublimé même préparées avec de l'eau distillée.

(1) Medicinisch-chemische Notizen; Ber. d. d. chem. Ges., XX, 1725, 2970, 1887.

(2) Sur la stabilité à l'air de la solution de sublimé corrosif au millième; Journ. de Pharm. et de Chim., [5], XXIX, 63, 1894.

(3) Note relative à la stabilité des dissolutions aqueuses de bichlorure de mercure; Journ. de Pharm. et de Chim., [5], XXX, 57, 1894.

(4) Etude des transformations subies par les chlorures de mercure au contact de quelques substances inorganiques et organiques; Thèse pharm., Montpellier, 1895.

Les conclusions de cet auteur, qui s'appliquent d'ailleurs aux divers mélanges pharmaceutiques dans la composition desquels il entre du sublimé, peuvent être utilement citées ici dans leur entier, ce qui nous dispensera de revenir plus tard sur le même sujet :

« Les solutions de sublimé dans l'eau distillée s'altèrent à la lumière, et d'autant plus vite que la lumière est plus intense. Par contre, elles se conservent absolument intactes à l'obscurité.

« L'air pur, c'est-à-dire privé de toute substance minérale ou organique, est sans action sur ces solutions.

« Ces mêmes solutions, additionnées d'acide chlorhydrique en quantité suffisante, résistent bien à l'action de la lumière. Le chlorure de sodium aurait une action préservatrice moins énergique.

« Un grand nombre de substances organiques auxquelles se trouve, dans la pratique, associé le sublimé, exercent sur ce sel une action réductrice manifeste. Tels sont le sucre en solution, la glycérine, l'alcool, l'éther, les acides tartrique et acétique.

« La lumière active beaucoup l'action décomposante de ces corps.

« Les matières albuminoïdes, l'albumine en particulier, ont sur ce sel une action décomposante spéciale : leur contact donne lieu à une double formation d'un précipité composé de bichlorure de mercure et d'albumine et de chlorure d'albumine qui se dissout aussitôt. Ce précipité de chlorhydrargyrate d'albumine éprouve, avec le temps, une réduction d'où résulte une formation de protochlorure de mercure.

« Enfin, dans son association avec l'axonge et la vaseline pures, le sublimé reste complètement inaltéré. »

Après l'exposé de ces diverses recherches, il semble bien que certains auteurs, comme L. VIGROX (1), ont beaucoup exagéré l'instabilité des solutions de sublime qui, en réalité, sont inaltérables à l'obscurité, quand elles ont été préparées avec de l'eau distillée.

(1) Sur la stabilité et la conservation des solutions étendues de sublime
C. R. Ac. des Sciences, CXVII, 793. 1893.

Bromures.

Exposé à l'air, le *bromure d'ammonium* jaunit un peu, en prenant une réaction acide; il y a séparation de *brome* et formation d'*acide bromhydrique*. Il doit être conservé en flacons parfaitement bouchés, à l'obscurité, ou dans des flacons de verre jaune.

Les *bromures de sodium* et de *lithium* doivent être soustraits à l'action de l'humidité, car ils sont hygroscopiques. Il n'y a aucune précaution à prendre pour les *bromures de potassium* et de *strontium* (1) inaltérables à l'air.

La *solution officinale de bromure ferreux* n'est plus, à juste titre, inscrite dans la Pharmacopée française. C'est en effet un médicament éminemment altérable à l'air qui le décompose en *perbromure* et en *oxyde ferrique*.

Iodures.

L'*iodure de potassium* sec et pur est assez stable à la température ordinaire. Il en est tout autrement dans l'air humide ou en présence de l'eau. Ainsi les dissolutions aqueuses récentes d'iodure de potassium pur sont incolores et neutres aux réactifs colorés; mais peu à peu la liqueur prend une teinte jaunâtre par suite de la mise en liberté d'iode et devient alcaline. D'après certains auteurs, ces altérations seraient dues aux traces d'ozone qui existent dans l'atmosphère. D'autres pensent que ce phénomène est dû à l'influence de la lumière solaire (2), sans intervention de l'air. D'autres enfin sont d'avis qu'il y a action combinée de la lumière et de l'air. « La lumière solaire et les acides de l'air, et spécialement l'acide carbonique » (3), seraient les agents de cette décomposition qui résulterait probablement de la mise en liberté d'un peu d'*acide iodhydrique*. Cet

(1) Il s'agit du bromure de strontium hexahydraté qui est le sel officinal. D'ailleurs, à défaut d'indication précise, c'est toujours le composé *officiel*, inscrit dans la Pharmacopée, que nous envisageons dans ce travail.

(2) VIDAÜ. — De l'action de la lumière solaire sur l'iodure de potassium; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XX, 249, 1874.

(3) BATTANDIER. — Sur la décomposition par la lumière d'une solution d'iodure de potassium; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XXIV, 214, 1876.

acide iodhydrique serait ensuite décomposé par la lumière en donnant de l'iode.

L'*iodure de sodium*, l'*iodure d'ammonium* et l'*iodure de calcium* sont déliquescents dans l'air humide. De plus, même à l'état solide, ils se décomposent assez rapidement en se colorant en rose, puis en brun, suivant un mécanisme probablement identique à celui qui régit la décomposition de l'iodure de potassium en solution.

L'*iodure de plomb*, légèrement humide, est altéré par les rayons du soleil, avec perte d'iode ; il y a formation d'oxyiodure et décoloration superficielle.

L'*iodure mercurieux* est décomposé par la lumière en iodure mercurique et mercure métallique, ce qui fait que le produit noircit.

L'*iodure mercurique* est également noirci par la lumière.

D'une façon générale, tous les iodures métalliques employés en pharmacie doivent donc être mis à l'abri de l'air, de l'humidité et de la lumière.

Sels oxygénés.

Un grand nombre de médicaments appartiennent à ce groupe ; mais, au point de vue de leur conservation, qui nous préoccupe plus spécialement, on peut les grouper en quelques catégories peu nombreuses, suivant la façon dont ils se comportent en présence de l'air et de la lumière.

L'air peut agir sur les sels de plusieurs manières différentes. Il peut agir d'abord comme agent purement *physique*, en favorisant l'efflorescence de certains de ces composés qui, perdant ainsi leur eau d'hydratation en totalité ou en partie, deviennent par là même plus actifs au point de vue thérapeutique ; ainsi, le *sulfate de sodium* qui contient dix molécules d'eau de cristallisation, soit 55,9 pour 100, peut perdre la totalité de cette eau par efflorescence ; c'est là un phénomène dont il faut tenir compte dans la pratique pharmaceutique, surtout lorsqu'on manipule des sels très actifs, susceptibles de s'effleurir, comme l'*arséniate de sodium* ; on ne saurait négliger une modification qui augmente parfois du double la valeur thérapeutique des médicaments.

L'air altère parfois les sels parce qu'il renferme de la vapeur d'eau; il cède cette eau à certains sels et les fait ainsi tomber en déliquescence.

D'autres fois, l'air agit *chimiquement* sur les sels par un ou plusieurs de ses principes constituants. Les sels sont ainsi profondément modifiés dans leur constitution et peuvent même être transformés en corps nouveaux, doués de propriétés différentes. Cela se passe ainsi, par exemple, avec le *carbonate ferreux* qui se détruit à l'air humide en dégageant de l'acide carbonique et en laissant de l'hydrate ferrique. D'une manière générale, la lumière joue un rôle accélérateur dans la décomposition des sels au contact de l'air.

On peut, d'après ce qui précède, ranger les sels en quatre groupes :

1° Ceux qui sont *inaltérables* à l'air et qu'il suffit simplement de préserver des poussières et de l'humidité;

2° Ceux qui sont *efflorescents* et qu'il faut, par suite, conserver dans des flacons bien bouchés, à une température peu élevée, de préférence au-dessous de 20°, car on sait que la tension de dissociation des sels hydratés croît avec la température;

3° Ceux qui fixent la vapeur d'eau contenue dans l'air et deviennent ainsi plus ou moins humides, et même *déliquescents*; il faudra les conserver dans des flacons très secs, bien bouchés et placés de préférence dans un local sec;

4° Ceux qui s'altèrent *chimiquement* au contact de l'air.

Comme les divers sels qui appartiennent à cette dernière catégorie ne présentent pas toujours des altérations comparables entre elles, il nous faudra envisager individuellement les plus importants de ces sels. Quant à ceux de ces composés qui rentrent dans les trois premières catégories, il suffira d'en donner simplement la nomenclature. J'ajouterai que les sels *altérables à l'air* doivent être autant que possible soustraits aussi à l'influence de la lumière, sauf toutefois les *sels de fer au minimum*; les flacons d'un usage courant, destinés à les contenir, devraient être en verre jaune (P. CUASTAING).

1° SELS MINÉRAUX INALTÉRABLES A L'AIR.

<i>Chlorate de potassium,</i>	<i>Phosphate neutre de calcium.</i>
<i>Chlorate de sodium.</i>	<i>Antimoniate acide de potassium.</i>
<i>Sulfate de potassium.</i>	<i>Bicarbonate de potassium,</i>
<i>Sulfate d'ammonium.</i>	<i>Carbonate de lithium.</i>
<i>Sulfate de calcium bihydraté.</i>	<i>Carbonate de calcium.</i>
<i>Sulfate de magnésium.</i>	<i>Carbonate de strontium.</i>
<i>Azotate de potassium.</i>	<i>Carbonate de manganèse (1).</i>
<i>Azotate d'ammonium.</i>	<i>Hydrocarbonate de magnésie.</i>
<i>Azotate de plomb.</i>	<i>Carbonate de plomb.</i>
<i>Hypophosphite de calcium.</i>	<i>Bichromate de potassium</i>
<i>Phosphate monoacide de calcium.</i>	<i>Permanganate de potassium.</i>

2° SELS MINÉRAUX EFFLORESCENTS (2).

<i>Hyposulfite de sodium (3).</i>	<i>Alun de sodium.</i>
<i>Sulfate de sodium,</i>	<i>Phosphate disodique,</i>
<i>Sulfate de zinc.</i>	<i>Arséniate de sodium.</i>
<i>Sulfate de manganèse.</i>	<i>Arséniate ferreux (4).</i>
<i>Sulfate de cuivre.</i>	<i>Borate de sodium.</i>
<i>Alun de potassium.</i>	<i>Carbonate neutre de sodium cristallisé.</i>

3° SELS MINÉRAUX ATTIRANT L'HUMIDITÉ DE L'AIR.

<i>Sulfate de calcium déshydraté.</i>	<i>Azotate neutre de bismuth.</i>
<i>Sulfate d'alumine.</i>	<i>Nitrate acide de mercure.</i>
<i>Alun desséché.</i>	<i>Hypophosphite de sodium.</i>
<i>Azotite de potassium.</i>	<i>Phosphate diacide de calcium.</i>
<i>Azotite de sodium.</i>	<i>Carbonate de potassium.</i>
<i>Azotate de sodium.</i>	<i>Carbonate neutre de sodium sec.</i>
<i>Azotate de baryum.</i>	

4° SELS MINÉRAUX SUBISSANT DES ALTÉRATIONS CHIMIQUES EN PRÉSENCE DE L'AIR ET DE LA LUMIÈRE.

Le *chlorure de chaux* attire l'humidité de l'atmosphère.
Le gaz carbonique *sec* ne l'attaque pas à froid, mais il en est

(1) Le carbonate de manganèse doit être préalablement bien desséché, car, s'il est humide, il s'oxyde en bruisant et en perdant de l'anhydride carbonique; d'après certains auteurs, il se formerait ainsi du sesquioxyde.

(2) Les uns, comme le sulfate de sodium, perdent facilement la totalité de leur eau d'hydratation; d'autres n'en perdent qu'une partie plus ou moins importante, variable suivant la température et l'état hygrométrique de l'air.

(3) Ce sel commence à s'effleurir seulement à $+ 33^{\circ}$.

(4) Quand il n'est pas très bien desséché, l'arséniate ferreux verdit, en s'oxydant, au contact de l'air.

tout autrement lorsque le produit est humide; il y a alors mise en liberté de *chlore*. En solution très étendue dans l'eau, on obtiendrait, avec l'acide carbonique, une solution d'*acide hypochloreux*. Une faible chaleur ou la lumière solaire peuvent déterminer la formation de *chlorite* et de *chlorate* (1).

CHASTAING a montré que la destruction des hypochlorites est *maxima* dans le violet et les radiations voisines; elle n'est pas plus rapide dans le rouge que dans l'obscurité absolue, mais, même dans cette dernière, la destruction des hypochlorites se fait lentement, pour devenir complète après un temps plus ou moins long.

Quoi qu'il en soit, pour mettre dans les meilleures conditions de conservation les médicaments qui doivent leurs propriétés à des hypochlorites, comme le chlorure de chaux et le *chlorure de soude*, il importe de les placer dans un endroit frais et de les soustraire autant que possible à l'influence de l'air et de la lumière.

Les *bisulfites alcalins* sont des composés très altérables au contact de l'air qui les transforme peu à peu en sulfate. Le *sulfite acide de sodium dissous*, qui est inscrit au Codex, est très oxydable à l'air; il doit être conservé en flacons pleins et bouchés au caoutchouc, car il attaque le liège.

Le *sulfite neutre de sodium* est légèrement efflorescent; ses solutions sont encore plus altérables que celles du sel précédent (2).

Le *sulfate ferreux* est efflorescent; en outre, il s'altère rapidement à l'air, surtout à l'humidité; il absorbe de l'oxygène et se transforme en *sulfate ferrique basique*. Cette transformation s'effectue encore beaucoup plus rapidement en solution. Aussi, les dissolutions de sulfate ferreux ne doivent-

(1) J. KOLB. — Recherches sur le chlorure de chaux; *C. R. Ac. des Sciences*, LXV, 530, 1867. — A. RICHEL. — Recherches sur les hypochlorites et les chlorures décolorants; *C. R. Ac. des Sciences*, LXV, 530, 1867.

(2) Pour les altérations des sulfites et bisulfites, voir :

A. et L. LUMIÈRE et A. SEYEWETZ. — Sur l'altération à l'air du sulfite de soude anhydre; *Rev. gén. Chim. pure et appliquée*, VII, 411, 1904.

Id. — Sur l'altération à l'air du métabisulfite de potasse et du sulfite de soude; *id.*, VII, 241, 1904.

E. ISNARD. — Sur un cas d'altération profonde d'une solution de bisulfite de soude du commerce; *Union pharm.*, XLIX, 442, 1908.

elles être préparées qu'au moment du besoin. Quant au sel lui-même, il doit être conservé dans des flacons secs et bien bouchés.

Le *sulfate mercurique* est inaltérable dans l'air bien sec; mais il attire l'humidité de l'air, et, d'autre part, se colore en noir sous l'influence de la lumière solaire, dont il doit être soigneusement préservé.

Le *sulfate basique de mercure* noircit aussi à la lumière; il doit être conservé dans des flacons jaunes bouchant à l'émeri, ou mieux dans l'obscurité.

Le *sous-nitrate de bismuth* perd de l'eau par exposition à l'air et devient grenu. A la lumière solaire, il dégage des *vapeurs nitreuses*. On doit le renfermer dans des flacons jaunes, bouchés, en un mot à l'abri des radiations lumineuses les plus réfrangibles.

Le *bicarbonate de sodium* est inaltérable dans l'air sec, mais dans l'air humide, il perd peu à peu de l'anhydride carbonique en passant à l'état de *sesquicarbonate*. Il faut le maintenir dans un endroit bien sec.

Le *sesquicarbonate d'ammonium* est un sel très instable. Il s'altère rapidement à l'air, en perdant de l'eau et de l'ammoniaque et en se transformant en *bicarbonate*. Même renfermé dans un flacon, il peut subir une dissociation partielle en gaz carbonique et gaz ammoniac qui se recombinent ensuite pour donner sur les parois du flacon des cristaux de *carbamate d'ammonium*.

Le *silicate de potassium dissous* absorbe rapidement l'anhydride carbonique de l'air; le médicament contient alors du *carbonate de potassium*, ce qui n'est pas sans inconvénient au point de vue des applications chirurgicales. Le carbonate de potassium est en effet un sel déliquescent de telle sorte que sa présence dans le silicate de potasse peut déterminer une diminution notable de la rigidité des appareils fabriqués avec ce dernier. Le silicate de potasse doit être renfermé dans des flacons bien bouchés.

MÉDICAMENTS ORGANIQUES

Les altérations que peuvent subir les médicaments organiques pendant leur conservation sont extrêmement variées.

Le plus souvent, les principes organiques *s'oxydent* sous l'influence de l'oxygène de l'air, et ces oxydations, favorisées par la lumière, peuvent s'accompagner parfois d'un dégagement d'acide carbonique.

Il peut se produire aussi des *réductions*, des *polymérisations*, des *scissions*, des *hydrolyses*, toutes réactions que nous avons déjà étudiées dans la première partie de ce travail, ce qui nous dispense d'insister plus longtemps sur chacune d'elles.

L'oxygène de l'air et la lumière paraissent être, avec les *microorganismes*, les agents les plus actifs des altérations des substances organiques.

Si nous envisageons plus spécialement les sels organiques, nous constatons, comme pour les sels minéraux, que certains de ces sels sont à peu près inaltérables; d'autres sont efflorescents; d'autres sont déliquescents; d'autres enfin peuvent présenter des altérations de nature chimique.

Pendant leur conservation, certains corps organiques, comme nous l'avons déjà signalé pour l'érythrocentaurine, peuvent éprouver des colorations qui ne paraissent pas, corrélativement, s'accompagner de changements profonds dans la nature intime du corps ainsi modifié.

D'une manière générale, les corps organiques sont d'autant moins altérables qu'ils ont été obtenus à un plus grand état de pureté; il en est ainsi par exemple de la plupart des glucosides et des alcaloïdes qu'on peut conserver longtemps incolores, lorsqu'ils ne contiennent pas de substances étrangères. Dans la plupart des cas, en effet, celles-ci semblent agir comme agents catalyseurs, pour précipiter l'altération du produit qu'elles souillent.

Dans quelques cas, cependant, le produit tout à fait pur se conserve mal, et sa conservation est beaucoup facilitée par l'addition d'un autre composé convenablement choisi; il en est ainsi, par exemple, du chloroforme.

La question de la conservation des médicaments organiques est de la plus haute importance au point de vue des applications médicales de ces derniers. Certains médicaments organiques peuvent, en effet, au cours de leur conservation, subir des modifications telles qu'ils deviennent toxiques,

ou éprouvent une augmentation considérable de leur toxicité primitive. La découverte constante de nouveaux médicaments organiques synthétiques, dont quelques-uns sont peu stables au point de vue chimique, constitue encore une raison sérieuse pour que le pharmacien se préoccupe avec soin de la conservation des principes organiques destinés à des usages thérapeutiques.

J'ajouterai que beaucoup de médicaments organiques sont très *volatils*; il y a là un point de vue économique qui ne doit pas être perdu de vue par le praticien.

Nous n'étudierons pas tous les médicaments organiques; nous attirerons seulement l'attention du lecteur sur les altérations que subissent les plus importants et les plus usités d'entre eux.

Il sera inutile d'insister, pour chacun d'eux, sur le meilleur mode de conservation à adopter, dont il est, d'ailleurs, presque toujours fait mention dans la Pharmacopée officielle, lorsque les circonstances l'exigent. Faute d'indications précises des auteurs, on peut adopter un mode de conservation tout à fait uniforme : *enfermer les médicaments organiques dans des flacons bouchés à l'émeri et les placer à l'obscurité dans un endroit frais*; pour les besoins courants, on peut utiliser des flacons de verre colorés en jaune, suivant les indications de CHASTAING. Les médicaments sont ainsi soustraits à l'action de l'air, de l'humidité, de la lumière et de la chaleur.

Toutefois, même dans ces conditions favorables, un grand nombre de médicaments organiques subissent des altérations qui les rendent impropres à l'usage thérapeutique.

Nous allons envisager très rapidement quelques médicaments organiques.

Hydrocarbures et dérivés.

Le *carbure de calcium* doit être conservé au sec; en effet, il est rapidement détruit par l'air humide avec formation d'*acétylène* et d'*hydrate de chaux*.

Le *chloroforme*, à cause de son importance en thérapeutique, est un médicament dont la conservation a été l'objet de nombreuses recherches. Les opinions les plus contradictoires

ont été émises sur les causes et les conditions d'altération du chloroforme (1).

Tandis que, pour un grand nombre d'auteurs, le chloroforme pur s'altère rapidement à la lumière, PERSONNE (1876) soutenait au contraire que si le chloroforme se détruit, c'est qu'il est impur et retient du chloral; débarrassé de cette impureté, il pourrait être conservé à l'air sans addition d'aucun autre composé et être exposé impunément à la lumière.

En réalité, J. REGNAULD a montré d'une façon décisive que le chloroforme pur s'altère sous l'influence de l'air et des radiations lumineuses; il a constaté que ces dernières jouent un rôle important dans la destruction du chloroforme pur exposé au contact de l'air; d'autre part, en l'absence d'oxygène, la lumière, à elle seule, serait incapable de provoquer la décomposition du chloroforme pur. Parmi les produits d'altération de ce dernier, REGNAULD a constaté la présence du *chlore*, de l'*acide chlorhydrique* et de l'*oxychlorure de carbone*.

Dans un travail publié il y a seulement quelques années, N. SCHOORL et L.-M. VAN DEN BERG (2) ont repris l'étude attentive de la décomposition du chloroforme sous l'influence de l'air et de la lumière, et ils sont arrivés à des conclusions qui expliquent d'une façon assez satisfaisante la formation des composés qu'on peut rencontrer dans le chloroforme altéré.

En présence d'un excès d'oxygène, la décomposition du chloroforme à la lumière se passerait suivant l'équation :



Dans le cas d'un excès du chloroforme, on aurait :



Sous l'influence de la lumière, l'*oxychlorure de carbone* peut être oxydé :



L'*acide chlorhydrique* lui-même peut donner, dans des conditions spéciales, du *chlore* et de l'eau :



(1) Voir J. REGNAULD. — Etudes expérimentales sur la conservation du chloroforme; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], X, 435, 1884.

(2) Die Zersetzung einiger pharmazeutischen Präparate unter dem Einflusse von Licht und Luft; *Ber. d. d. pharm. Ges.*, XV, 387, 1905.

Les auteurs se sont efforcés de démontrer par l'analyse la réalité de ces diverses réactions, qui rendent bien compte de la formation des produits qu'on trouve couramment dans le chloroforme altéré sous l'influence de l'air et de la lumière.

Comme REGNAULD, ils ont trouvé qu'en l'absence d'oxygène le chloroforme n'est pas décomposé par la lumière.

REGNAULD, dont le travail avait surtout un but pratique et qui n'avait fait « aucune hypothèse touchant la marche probable » de l'action exercée par l'oxygène sur le chloroforme », a démontré d'une façon tout à fait évidente « que si le chloroforme, corps si altérable, se conserve le plus souvent dans les pharmacies, c'est précisément parce qu'il n'est pas pur ». Il a établi définitivement, après RUMP, l'influence favorisante de l'alcool éthylique sur la conservation du chloroforme : des échantillons de chloroforme pur additionnés d'alcool éthylique pur, dans des proportions variant de 1 pour 100 à 1 pour 1.000 en poids, sont restés complètement inaltérés à l'air et à la lumière pendant quinze mois, bien que, pendant ce temps, les flacons aient été débouchés environ une quarantaine de fois, de façon à permettre les prélèvements nécessaires aux essais.

L'alcool allylique a paru exercer une influence favorable, comparable à celle de l'alcool éthylique; l'alcool méthylique et l'alcool amylique se sont montrés moins efficaces. La benzine s'est montrée sans action; le toluène ajouté au chloroforme dans la proportion de 1 pour 500, à 1 pour 1.000, a permis au contraire une conservation parfaite de ce dernier.

H. MARTY (1) a reconnu lui aussi les heureux effets de la présence d'alcool éthylique dans le chloroforme. Il conclut de ses recherches :

... « Le moyen le plus efficace de préserver le chloroforme « pur de toute altération, ou tout au moins d'assurer sa conservation pendant le temps le plus long possible, consiste :

« (a) A renfermer le chloroforme pur dans des flacons en « verre jaune, bouchés à l'émeri, bien nettoyés, et parfaitement séchés, d'une contenance de 500 centimètres cubes « ou d'un litre au maximum ;

(1) De l'altération du chloroforme, de ses causes, des moyens de la prévenir et d'y remédier. *Union pharm.*, XIX, 481, 1888.

« (b A ajouter au chloroforme pur un *millième* de son poids d'alcool éthylique pur et absolu. »

L. ALLAIN (1) a constaté qu'après quatre mois d'exposition à l'air et à la lumière solaire, du chloroforme chimiquement pur, saturé de soufre, ne subissait aucune décomposition appréciable aux réactifs généralement employés pour constater la pureté du chloroforme, et provoquait chez l'homme et chez les animaux une anesthésie normale et sans accidents. A la lumière diffuse, du chloroforme pur, additionné de son poids de soufre, se conservait indéfiniment, même en présence d'un grand excès d'oxygène.

Le Codex indique, comme chloroforme anesthésique, du chloroforme pur additionné de 3 millièmes en poids d'alcool éthylique absolu. Il recommande « de le renfermer dans des flacons de petite capacité, en verre coloré, entièrement remplis, bien bouchés, que l'on place dans un endroit frais et à l'abri de la lumière ».

Il nous paraît qu'il devrait être indiqué de boucher à l'émeri les flacons contenant du chloroforme. En effet, le liège n'altère pas le chloroforme, mais il lui cède peu à peu des produits susceptibles de se colorer au contact de l'acide sulfurique, de telle sorte que les conclusions qu'on peut tirer de l'essai du chloroforme par ce dernier réactif demeurent ensuite incertaines. Comme, d'autre part, le bouchage à l'émeri s'oppose d'une manière insuffisante à l'évaporation du chloroforme, il y aurait lieu, quand on emploie de petits flacons, de luter ces derniers avec de la gélatine bichromatée.

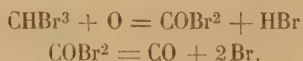
Le mieux, d'ailleurs, serait d'enfermer le médicament dans des ampoules de verre, scellées avec quelques précautions de manière à éviter, au moment de la fermeture, toute décomposition des vapeurs de chloroforme par la chaleur. Ainsi conseillent d'opérer BRETEAU et WOOG (2), qui ont, en outre, imaginé de conserver le chloroforme en présence d'un réactif susceptible de déceler immédiatement son altération. Ce réactif est constitué par une petite rondelle de moelle de sureau

(1) Sur un moyen simple d'obvier à la décomposition du chloroforme à l'aide du soufre; *Journ. de Pharm. et de Chim*, [6], II, 252, 1895.

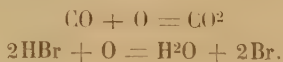
(2) Sur la conservation du chloroforme et sur un dispositif indicateur de son altération accidentelle; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLIII, 1193, 1906.

imprégnée de rouge Congo, matière colorante qui vire au bleu, sous l'influence des produits d'altération du chloroforme; ce dernier est conservé dans des ampoules de verre blanc. Les mêmes auteurs indiquent les substances suivantes comme pouvant être avantageusement utilisées pour la conservation du chloroforme, dans les mêmes conditions d'emploi que l'alcool absolu : essence de térébenthine, blanc de baleine purifié, menthol, terpinéol, citronellol, géraniol, salicylates de méthyle et d'amyle, gaïacol, thymol, safrol, ionone, aldéhyde méthylprotocatéchique.

Bromoforme. — SCHOORL et VAN DEN BERG (mémoire cité) ont étudié l'altération du bromoforme sous l'influence de l'air et de la lumière; les produits qui se forment sont l'eau, l'oxyde de carbone, l'anhydride carbonique, l'acide bromhydrique et le brome. Quand la proportion d'oxygène est insuffisante, il y a surtout formation d'oxyde de carbone et d'acide bromhydrique; avec un excès d'oxygène, l'oxydation est plus profonde, il se fait de l'anhydride carbonique et du brome : on peut admettre qu'il y a d'abord formation d'oxybromure de carbone, facilement dédoublable en brome et oxyde de carbone :



La formation d'anhydride carbonique et d'eau pourrait s'expliquer de la façon suivante :



Contrairement à ce qui se passe avec le chloroforme, le bromoforme est décomposé par l'action seule de la lumière, et on constate la formation d'acide bromhydrique.

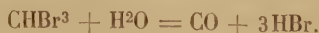
Il se fait d'abord la réaction :



et si le milieu n'est pas complètement sec, on a :



de sorte que, finalement, la réaction globale pourrait s'écrire :



Le bromoforme est donc encore plus altérable que le chloro-

forme ; il doit être conservé dans des flacons jaunes, bouchés à l'émeri, complètement pleins et placés à l'obscurité. On a reconnu que l'addition d'une petite quantité d'alcool absolu favorise sa conservation.

L'iodoforme est un produit altérable à l'air et à la lumière, soit à l'état solide, soit en solutions alcoolique ou éthérée ; les solutions se colorent alors fortement en rouge brun, par suite de la mise en liberté d'iode. L'action décomposante de la lumière paraît être limitée. G. FLEURY (1) a admis que cette limitation devait tenir à ce que la liqueur se colorant fortement en rouge brun, comme la teinture d'iode, devait arrêter à la surface du liquide les rayons violets et ultra-violet et empêcher par conséquent l'action chimique de se poursuivre. Il a appuyé cette manière de voir sur l'expérience suivante :

De l'iodoforme dissous dans un mélange d'alcool et d'éther a été placé dans un matras de verre blanc, en contact avec un excès de poudre d'argent. Le matras a été exposé à la lumière solaire, tantôt directe, tantôt diffuse ; on agitait souvent pour faire combiner avec l'argent l'iode mis en liberté. Au bout de plusieurs jours, le liquide ne se colorait plus. L'argent, mélangé d'iodure, a été recueilli sur un filtre taré, lavé à l'alcool et séché. On a trouvé ainsi que la quantité d'iode provenant de la décomposition de 4 gramme d'iodoforme s'élevait à 0^{gr}.946 au lieu de 0^{gr}.966, quantité correspondant théoriquement à la décomposition complète. Si l'on considère que l'iodoforme pouvait n'être pas absolument pur, il y a lieu de trouver les nombres suffisamment concordants pour permettre d'admettre que l'iodoforme est décomposé en totalité quand on prend la précaution de faire disparaître l'iode du champ de la réaction, au furet à mesure de sa mise en liberté.

J. BOUGAULT (2) a montré que la présence de l'air, c'est-à-dire de l'oxygène, était absolument indispensable pour permettre à la lumière de déterminer la décomposition de l'iodoforme ; celle-ci est un phénomène d'oxydation.

(1) Décomposition de l'iodoforme par la lumière ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VI, 97, 1897.

(2) Sur la décomposition de l'iodoforme en solution ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VIII, 213, 1898.

SCHOORLE et VAN DEN BERG (mémoire cité) ont opéré sur l'iodoforme non dissous. Ils ont placé de l'iodoforme dans des tubes de verre aussi bien purgés d'air que possible, et ils ont constaté ainsi qu'à la lumière solaire l'iodoforme ne subissait qu'une décomposition tout à fait insignifiante, due d'ailleurs aux traces d'air restant dans les tubes.

Ils ont étudié la décomposition de l'iodoforme sous l'influence de l'air et de la lumière, et ils ont constaté qu'il s'agit bien d'une oxydation, qui est limitée par la quantité d'oxygène en présence. Dans tous les cas, qu'il y ait excès ou déficit d'oxygène, les produits de décomposition sont les mêmes; on constate la formation d'iode, d'oxyde de carbone, d'anhydride carbonique et d'eau.

Sans nous arrêter aux réactions intermédiaires qui se passent sans doute dans cette décomposition, les réactions finales peuvent être formulées :



la formule (2) représentant d'ailleurs la réaction principale.

Si l'on compare le chloroforme, le bromoforme et l'iodoforme entre eux, au point de vue de l'action qu'exerce la lumière solaire seule, on peut faire les remarques suivantes :

Le chloroforme n'est pas décomposé; le bromoforme est décomposé avec formation d'acide bromhydrique et de dérivés bromés encore mal étudiés; l'iodoforme ne subit qu'une décomposition insignifiante due aux traces d'air qu'il est très difficile d'expulser complètement.

En présence de l'air et de la lumière, les trois médicaments sont décomposés et l'iodoforme donne les mêmes produits de décomposition, quelle que soit la quantité d'oxygène qui entre en réaction.

Enfin, sous l'influence combinée de l'air et de la chaleur, à 400°, à l'abri de la lumière, l'iodoforme se montre le plus facilement altérable; le bromoforme subit une décomposition très peu marquée avec formation de brome et d'acide bromhydrique; le chloroforme ne paraît pas altéré.

Le diiodoforme ou éthylène périodé, qui est très résistant vis-à-vis des réactifs les plus énergiques, comme l'eau régale,

est cependant instable à la lumière qui le décompose en *iode* et *acétylène diiodé*, composé *très toxique* présentant une odeur désagréable et irritante.

L'essence de *térébenthine officinale* ou térébenthène gauche absorbe l'oxygène avec rapidité à la température ordinaire ; des *acides* apparaissent et le produit finit par se convertir en une *résine* solide. La présence de la lumière, le contact de divers oxydes métalliques accélèrent cette oxydation.

Avant de s'oxyder ainsi, le carbure contracte d'abord avec l'oxygène des combinaisons spéciales et transitoires, donnant à l'essence des propriétés *oxydantes* très remarquables, comparables à celles de l'ozone, que SCHENBEIN, le premier, a bien mises en lumière ; l'essence de térébenthine peut ainsi déterminer l'oxydation progressive de certains composés sur lesquels l'oxygène de l'air serait incapable d'agir directement. En même temps que ces composés oxydants spéciaux, il se produit de l'eau *oxygénée* (KINGZETT). Il se fait également du *cymène* par perte d'hydrogène.

Au contact de l'eau et de l'air, l'essence de térébenthine donne des cristaux de terpine hydratée.

Les *essences*, comme l'essence de citron, dans la composition desquelles entrent des hydrocarbures analogues au térébenthène, peuvent donner lieu à des altérations semblables qui se traduisent à la longue par une *résinification* plus ou moins profonde, rendant le médicament tout à fait inutilisable.

Le *caoutchouc*, qui est à peu près exclusivement constitué par des carbures camphéniques à poids moléculaire élevé, absorbe l'oxygène de l'air. Cette absorption est d'autant plus rapide qu'elle se fait sur une plus grande surface. Le caoutchouc perd ainsi son élasticité, se change en matières résineuses et devient impropre aux usages pharmaceutiques. La *gutta percha* est oxydée de même et devient cassante.

Alcools, phénols et dérivés.

L'*alcool éthylique* absorbe facilement l'humidité de l'air.

D'une façon générale, les alcools et leurs éthers doivent être protégés du contact de l'air humide qui peut hydrater et oxyder les premiers et saponifier les seconds.

Certains éthers, comme le *chlorure de méthyle* et le *chlorure d'éthyle*, nécessitent des dispositifs spéciaux pour leur conservation; ils entrent en effet en ébullition à des températures inférieures à la température ordinaire.

L'*acétate d'éthyle* se dédouble facilement et devient ainsi ornement acidé, s'il n'est pas parfaitement desséché.

La lumière diffuse décompose rapidement l'*iodure d'éthyle*: il se colore bientôt en rose par l'iode mis en liberté. Exposé directement aux rayons du soleil, il rougit en quelques minutes.

L'*éther officinal* s'oxyde au contact de l'air: il peut ainsi contenir de l'*alcool vinylique* et de l'*eau oxygénée*. Il est vraisemblable qu'il se fait d'abord du *peroxyde d'éthyle* $(C^2H^5)_2O^2$ qui n'est stable qu'en milieu anhydre et qui se décompose en présence de l'eau en alcool et eau oxygénée. L'eau oxygénée ainsi produite agit alors sur l'éther pour donner de l'*alcool vinylique*.

Le *nitrite d'amyle* est très altérable; il faut le conserver dans des ampoules scellées, à l'abri de la lumière. Il se forme, au cours de sa conservation, des composés de nature aldéhydrique, qui réduisent le nitrate d'argent ammoniacal.

L'*isosulfocyanate d'allyle*, incolore quand il vient d'être distillé, se colore en jaune quand on le conserve: sous l'action prolongée de l'air et de la lumière, il prend une couleur rouge brun et dépose des flocons jaunes, en même temps qu'il y a mise en liberté d'*acide sulfocyanique*.

Quand il est pur, le *phénol* ne se colore pas et ne subit aucune altération dans l'air sec, en présence de la lumière: il se liquéfie rapidement dans l'air humide.

Le *thymol*, cristallisé et pur, est inaltérable, mais la lumière décompose son dérivé iodé, l'*aristol*, avec mise en liberté d'iode.

La *résorcine* prend graduellement une teinte rouge sous l'influence de l'air et de la lumière.

Le *pyrogallol* se colore aussi dans ces conditions: il est surtout très altérable en solution aqueuse. Celle-ci absorbe lentement l'oxygène de l'air; en présence d'un alcali, la décomposition est immédiate.

La *créosote* qui se colore peu à peu en jaune, surtout à la

lumière, doit être conservée dans des flacons en verre jaune, bien bouchés.

Comme l'acide pyrogallique, l'*acide gallique* est très oxydable; sa solution aqueuse brunit à l'air, en absorbant de l'oxygène.

L'*oxyiodogallate de bismuth* ou *airol* est inaltérable à la lumière, mais l'air humide le décompose peu à peu en le colorant en rouge.

Le *tanin*, même à l'état sec, se colore peu à peu sous l'influence de la lumière solaire. Ses solutions aqueuses brunissent peu à peu en absorbant l'oxygène de l'air; en outre, il s'y développe rapidement des moisissures qui provoquent le dédoublement du tanin de telle sorte qu'il apparaît dans la liqueur, entré autres produits, de l'acide gallique et du glucose.

Aldéhydes et acétones.

La solution aqueuse d'aldéhyde formique paraît assez stable, tant que sa teneur n'atteint pas 50 pour 100, ce qui est le cas du *soluté officinal de formaldéhyde* qui doit renfermer 35 parties d'aldéhyde pour 100. Toutefois, si on n'observe généralement pas la production de précipités dus à la formation de polymères solides, il doit cependant s'y produire certaines modifications essentielles. On constate en effet que la solution de formol ne réagit bien sur les hydrazones des sucres, en particulier sur la benzylphénylhydrazone de l'arabinose, que si elle est fraîchement distillée.

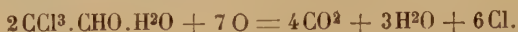
D'après les recherches de J.-W. DE WAAAL (1), la lumière serait sans action sur les solutions de formaldéhyde; il faut en tout cas éviter de conserver ces dernières à une température trop élevée.

On sait depuis longtemps que l'*hydrate de chloral* est décomposé par l'air et la lumière. SCHOORL et VAN DEN BERG (mémoire cité), qui ont étudié les produits de cette décomposition, sont arrivés aux conclusions suivantes :

En présence d'un excès d'oxygène et par une insolation suffisante (32 jours d'exposition au soleil, de 10 heures à

(1) *Pharm. Weekb.*, n° 70, 1907; d'après *Ap. Ztg.*, XXII, 929, 1907.

3 heures et demie chaque jour), l'hydrate de chloral est entièrement décomposé d'après la réaction :



Si le chloral hydraté est en excès, il y a formation d'*anhydride carbonique*, d'*oxyde de carbone* et d'*acide chlorhydrique*.

Dans des tubes vides d'air, sous l'influence de la lumière seule, on observe une décomposition partielle, avec formation d'acide chlorhydrique et d'oxyde de carbone.

L'*hydrate de chloral* doit être conservé à l'abri de l'air et de la lumière. Il en est de même de nombreux dérivés du chloral, tel que l'*hypnal* ou *monochloralantipyrine*, le *chloralamide* ou *chloralformiamide*, le *chloralammonium* ou alcool *trichloroamidoéthylque*, l'*ural* ou *chloraluréthane*, le *somnal* ou *éthylchloraluréthane*. Le *chloralimide* est inaltérable à l'air, à la lumière et à l'humidité.

Le *bromal* se décompose vraisemblablement suivant des réactions analogues à celles observées avec le chloral.

Acides et sels organiques à bases minérales ; anhydrides d'acides.

L'*acétate d'ammonium* dissous exposé à l'air se dissocie peu à peu en perdant du gaz ammoniac et la solution primitivement alcaline devient acide.

Le *sous-acétate de plomb liquide* absorbe rapidement l'anhydride carbonique de l'air, en donnant un dépôt blanc de carbonate de plomb.

Le *valérianate d'ammonium* est très déliquescent dans l'air humide ; dans l'air sec, il se dissocie en perdant du gaz ammoniac, pour donner un sel *acide*, contenant trois molécules d'acide pour une molécule de base.

Au contraire, le *valérianate de zinc* perd lentement à l'air de l'acide valérianique, en se transformant ainsi progressivement en *valérianate basique*.

Les *savons* doivent être enveloppés de papier paraffiné et conservés dans un lieu sec. Le *savon médicinal*, qui a été préparé simplement par action directe de la lessive de soude sur l'huile d'amande, se recouvre d'efflorescences blanchâtres,

dues vraisemblablement à du carbonate de sodium, lorsqu'il contient un excès d'alcali ; s'il renferme au contraire de l'huile non saponifiée, il prend peu à peu une teinte jaune.

D'après le Codex, le *benzoate de mercure* doit être récemment préparé. On constate, en effet, qu'au bout d'un certain temps, ce benzoate cesse d'être complètement soluble dans la solution de chlorure de sodium. Cela tient sans doute au mode de préparation du produit ; je me suis assuré, en effet, que du benzoate de mercure, préparé par action de l'acide benzoïque en milieu alcoolique sur l'oxyde jaune de mercure, était encore entièrement soluble dans le chlorure de sodium, après plus de deux années de préparation.

Comme le valérienate, le *benzoate d'ammonium*, exposé à l'air, même en solution, perd de l'ammoniaque et se transforme en benzoate acide.

L'*acide lactique officinal*, abandonné à lui-même à la température ordinaire, bien qu'il contienne quelques centièmes d'eau, se change peu à peu en *anhydride lactique* ou *acide lactyllactique*. Dans une atmosphère sèche, cette transformation se fait très rapidement.

Le *lactate de strontium* est inaltérable dans l'air sec. Il en est de même du *lactate ferreux*, lorsqu'il est bien desséché ; mais dans l'air humide, ou en solution, ce sel se peroxyde très vite.

L'*acide tartrique* ne subit aucune altération dans l'air sec ; mais ses solutions aqueuses sont facilement envahies par des Mucédinées, comme le *Penicillium glaucum* et le *Sterigmatocystis nigra*, pour lesquelles elles constituent un milieu de culture très favorable.

Le *tartrate borico-potassique* doit être enfermé dans des flacons bouchés. Ce sel, qui se dissout facilement dans l'eau froide au moment de sa préparation, devient quelquefois très peu soluble au cours de sa conservation (SOUBEIRAN) ; pour obtenir de nouveau le sel à l'état soluble, il faut le dissoudre dans l'eau chaude et évaporer la solution ; le résidu se redissout alors facilement dans l'eau froide.

Le *tartrate ferrico-potassique* doit être préservé de l'air et de la lumière ; cette précaution est encore plus importante

pour les solutions que pour le sel sec. La lumière agit en effet comme réductrice, de telle sorte que la portion acide du sel tend à s'oxyder aux dépens de la fraction basique ; il y a ainsi réduction en *tartrate ferreux* tandis qu'une partie de l'acide est détruite par oxydation.

L'*acide citrique* est inaltérable à l'air sec ; ses solutions aqueuses sont, comme celles d'acide tartrique, rapidement envahies par des moisissures. Le *citrate de fer ammoniacal* donne lieu aux mêmes observations que le tartrate ferrico-potassique.

Le *citrate de magnésie desséché* du Codex doit être conservé au sec ; sa solution doit être préparée au moment du besoin, car, si elle est un peu concentrée, elle ne tarde pas à laisser cristalliser du citrate de magnésium hydraté à 4 molécules d'eau.

Le *citrate d'argent* et le *lactate d'argent* doivent être mis à l'abri de la lumière.

Le *salicylate de soude*, même à l'état sec, brunit en présence de la lumière ; il donne ensuite des solutions colorées. Les solutions aqueuses doivent être préparées avec de l'eau distillée et doivent également être préservées de la lumière.

Le *salicylate de lithium* qui brunit à l'air et le *salicylate de bismuth* qui constitue un sel très peu stable doivent être conservés dans des flacons bouchés, en verre jaune.

La *cantharidine*, dont la volatilité rend le maniement assez dangereux, doit être conservée en flacons exactement clos.

Le *santonine* cristallisée se colore très rapidement en jaune sous l'influence de la lumière solaire. D'après les recherches de MÉNU (*Thèse citée*), il ne semblerait pas se produire autre chose qu'une modification de couleur.

Cependant, quand on expose au soleil une dissolution acétique de santonine, celle-ci se transforme par fixation de deux molécules d'eau en acide *photosantonique*, et, moins abondamment, en acide *isophotosantonique*. En exposant de même au soleil une solution alcoolique de santonine, ce sont les *éthers éthyliques* correspondants qui se forment, l'*éther photosantonique* encore appelé *photosantonide* et l'*éther isophotosantonique*.

Alcalis organiques, alcaloïdes.

L'*aniline*, utilisée comme réactif, brunit rapidement à l'air et à la lumière quand elle n'est pas complètement pure ; il faut alors la redistiller.

L'*iodol* ou *tétraiodopyrrol* est altéré par la lumière avec mise en liberté d'iode.

La *pipérazine* officinale, anhydre, n'est pas stable à l'air dont elle absorbe rapidement l'humidité et l'anhydride carbonique. Au contraire, son hydrate à six molécules d'eau est inaltérable ; c'est donc l'emploi de l'hydrate de pipérazine qu'il y aurait lieu de préférer, dans la pratique pharmaceutique, à celui de la pipérazine elle-même (MOUREU).

Les *alcaloïdes non oxygénés*, à l'état libre, sont généralement très oxydables à l'air qui les colore rapidement ; telles sont surtout la *cicutine* et la *nicotine*. La *spartéine* est relativement plus stable que ces derniers. Par contre les *sels* des mêmes alcaloïdes peuvent être très stables ; tels sont le *bromhydrate de cicutine* (1) et le *sulfate de spartéine*.

Parmi les *alcaloïdes oxygénés*, un grand nombre d'ailleurs s'oxydent également très rapidement à l'air et à la lumière ; tels sont l'*ergotinine*, l'*éserine*, l'*apomorphine*. Les sels même de ces deux derniers sont peu stables, surtout en solution ; les solutions des sels d'éserine se colorent en effet rapidement en rose, tandis que celles de chlorhydrate d'apomorphine deviennent vertes.

Sous l'influence de la lumière, la *quinine* et ses sels éprouvent des modifications susceptibles de se passer même dans les écorces de quinquina exposées au soleil. Les solutions acides sont moins altérables que les solutions de sels neutres et d'alcaloïde libre (2). C'est d'ailleurs un fait d'ordre général que les bases organiques sont généralement plus stables à l'état salifié qu'à l'état libre.

(1) Le bromhydrate de cicutine, *en solution*, est décomposé par la chaleur ; aussi les solutions doivent-elles être préparées à froid. Relativement au chlorhydrate de cocaïne qui se conserve très bien quand il est pur, voir BRETEAU. — Sur un chlorhydrate de cocaïne ancien et altéré ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 474, 1906.

(2) Voir CHASTAING. — Thèse citée, 62-67.

L'*adrénaline*, récemment entrée dans la thérapeutique, est très oxydable à l'air qui la brunit rapidement. Elle est soluble dans les alcalis; mais les solutions ainsi préparées sont inutilisables, car elles sont immédiatement altérées. Les solutions acides elles-mêmes se colorent peu à peu en rose.

**Composés organiques divers ne rentrant pas
dans les groupes précédents.**

L'*acide cyanhydrique* anhydre ne se conserve inaltéré que lorsqu'il est pur ou chargé seulement d'une trace d'acide minéral. Lorsqu'il est impur, et surtout lorsqu'il contient de l'ammoniaque, il se transforme en produits complexes, bruns, solides et insolubles, dont la nature chimique n'est d'ailleurs pas encore complètement élucidée.

En milieu aqueux, comme c'est le cas pour le soluté officinal, l'acide cyanhydrique s'hydrate lentement et se transforme en *formiate d'ammonium*.

Le *cyanure de potassium*, exposé à l'air, exhale une odeur prononcée d'*acide cyanhydrique*. Cette décomposition est due à l'action de l'anhydride carbonique qui, en présence de la vapeur d'eau contenue dans l'air, déplace l'acide cyanhydrique, et donne ainsi du *carbonate* de potassium. Le mécanisme de cette réaction, soupçonné depuis longtemps, a été démontré expérimentalement par NAUDIN et MONTHOLON, en 1876 (1). D'après ces auteurs, le cyanure de potassium se décompose aussi dans l'hydrogène pur et dans l'air privé d'acide carbonique, mais alors la décomposition est limitée par l'alcalinité due à la potasse formée. Avec l'acide carbonique, au contraire, la réaction se poursuit jusqu'au bout, car l'alcali est saturé au fur et à mesure de sa production.

Cette décomposition du cyanure de potassium, sous l'influence de l'air atmosphérique, est très intéressante, car elle peut s'accompagner de la disparition complète de la toxicité du médicament. C'est ainsi qu'on a vu échouer heureusement des tentatives de suicide chez des sujets ayant ingéré des doses de soi-disant cyanure de potassium s'élevant parfois à

(1) Sur la décomposition du cyanure de potassium, du cyanure de zinc et du formiate de potasse dans l'acide carbonique, l'air et l'hydrogène pur; *C. R. Ac. des Sciences*, LXXXIII, 343, 1876.

plusieurs grammes : le composé, conservé dans un flacon mal bouché, était entièrement transformé en carbonate de potassium.

Le *cyanure de zinc*, quoique à un bien moindre degré, est aussi légèrement altérable dans l'air humide.

Quant au *cyanure de mercure*, il est inaltérable à l'air et à la lumière.

Comme les sels minéraux, les *sels organiques* peuvent être stables à l'air, ou efflorescents ou déliquescents. Ainsi le *tartrate acide de potassium* est inaltérable à l'air; l'*émétique*, le *tartrate de sodium et de potassium*, le *sulfate de quinine officinal* sont efflorescents, l'*acétate de potassium* et le *glycérophosphate de sodium* sont déliquescents.

En dehors des sels, certains principes organiques fixent facilement l'humidité; tels sont l'*acide acétique*, l'*alcool*, la *glycérine*.

Les *glucosides*, comme la *digitaline*, la *strophanthine*, sont stables, à l'état cristallisé et pur.

C'est le cas d'ailleurs de beaucoup de médicaments organiques, qui ne donnent lieu à aucune observation spéciale, comme l'*acétanilide*, l'*antipyrine*, l'*arrhénal*, l'*aspirine*, le *benzonaphthol*, le *bétol*, la *codéine*, l'*exalgine*, le *gaïacol*, le *menthol*, le *naphtol-β*, la *phénacétine*, l'*acide picrique*, le *pyramidon*, la *saccharine*, la *strychnine*, le *sulfonal*, la *terpine*, le *trional*, l'*uréthane*, le *véronal*, etc. Il n'y a qu'à conserver ces médicaments dans des flacons bouchés.

En général, la stabilité des divers composés organiques est beaucoup moins grande à l'état dissous qu'à l'état solide. Il ne faut pas oublier que des dissolvants neutres, paraissant indifférents, peuvent cependant déterminer parfois des modifications chimiques profondes sur les composés qu'ils dissolvent. Ainsi le *diéthylbromoacétamide* ou *neuronal* se décompose lentement dans l'eau pure, à froid, en donnant de l'acide bromhydrique; à chaud, la décomposition est très rapide. Les solutions doivent donc être employées presque immédiatement après leur préparation. En présence d'eau renfermant un alcali, comme la potasse ou la soude, le neuronal peut donner, entre autres produits de dédoublement, un *cyanure alcalin*; on voit avec quelles précautions ce médicament

doit être manipulé, et sous quelles faibles influences il peut s'altérer. C'est une notion qu'il ne faut pas perdre de vue dans l'emploi de nombreux médicaments synthétiques nouveaux vis-à-vis desquels, à défaut d'indications précises, le pharmacien doit toujours se montrer très circonspect.

Nous n'avons pas parlé de la conservation de certains principes très utilisés en pharmacie, comme le *saccharose*, le *glucose*, le *lactose*; c'est que nous aurons l'occasion de le faire plus à propos dans la troisième partie de ce travail.

Je n'ai pas cru nécessaire de donner à l'étude des altérations et de la conservation des médicaments chimiques un développement plus considérable, cette étude ayant déjà été quelquefois traitée, en particulier par F. GAY (1), en 1884.

Je me suis surtout efforcé de mettre en lumière les faits nouveaux et les faits essentiels, dont la connaissance, par sa généralité même, englobe d'ailleurs tous les cas non envisagés spécialement.

Je crois devoir indiquer, quelque peu modifiée et adaptée à ce qui précède, la classification suivant laquelle F. GAY a groupé les diverses modifications qui s'effectuent dans les médicaments chimiques, au cours de leur conservation. On trouvera facilement, dans les faits exposés plus haut, des exemples relatifs aux altérations déjà étudiées par cet auteur.

Les corps chimiques peuvent éprouver :

1° Des changements d'état physique : évaporation, efflorescence, déliquescence;

2° Des changements moléculaires : changements de couleur (ex. : érythrocentaurine), changements allotropiques (ex. : transformation du phosphore blanc en phosphore rouge);

3° Des dédoublements : dissociation spontanée de combinaisons renfermant des corps volatils à la température ordinaire (ex. : sels ammoniacaux, bicarbonates ; dédoublements de combinaisons halogénées sous l'influence de la lumière (ex. : chlorure d'argent, iodures de mercure); dédoublements de composés oxygénés sous l'influence de la lumière

(1) F. GAY. — Altérations dites spontanées des médicaments chimiques. Causes et phénomènes. Moyens de conservation; *Thèse agrég.*, Paris. 1884.

(ex. : oxydes mercuriques); dédoublements produits par l'acide carbonique (ex. : cyanure de potassium);

4° Des modifications résultant de la fixation d'oxygène (oxydation diverses) et d'acide carbonique (carbonatation);

5° Des altérations résultant de réactions réciproques entre les composants d'un même médicament (eau de Rabel) et même entre les diverses parties constituant d'une même molécule (tartrate ferrico-potassique);

6° Des fermentations sous l'influence de microbes et de moisissures.

La grande majorité des altérations des médicaments chimiques prend bien place dans le cadre tracé par GAY. Il faut remarquer cependant qu'on ne saurait faire rentrer dans cette classification les altérations si importantes qui se manifestent dans les eaux minérales par perte de la *radioactivité*. Il y a là un paragraphe nouveau, certainement important, à introduire dans le chapitre déjà si vaste des altérations des médicaments. D'ailleurs, l'avenir nous dévoilera bien, sans doute, d'autres altérations encore actuellement inconnues.

Certaines des altérations signalées par GAY ont donné lieu à des interprétations ou des explications nouvelles. Ce sont ces connaissances récemment acquises que, fidèle à mon programme, je me suis efforcé de mettre en lumière, me contentant de signaler très rapidement les faits depuis longtemps connus et définitivement établis.

Au point de vue de leur conservation, les médicaments chimiques doivent être soustraits le plus possible à l'action de l'air, de la lumière (à moins d'indications spéciales très limitées), de la chaleur et de l'humidité. Les solutions susceptibles de se prêter au développement des microorganismes doivent être traitées par les procédés ordinaires de la technique bactériologique (stérilisation par filtration, tyndallisation, chauffage au bain-marie ou à l'autoclave), dans la mesure où ces procédés n'altèrent pas eux-mêmes le médicament.

La conservation à l'obscurité est assez difficile à réaliser dans la pratique courante des pharmacies; aussi l'emploi des flacons en verre coloré peut-il être d'une grande utilité dans certains cas. Cet emploi doit d'ailleurs être *raisonné*, et l'on

ne saurait, par raison de symétrie, renfermer tous les médicaments dans des flacons de couleur uniforme, soit bleus, soit jaunes, comme on le voit faire assez souvent dans les officines. « Les phénomènes de dédoublements, de changements « moléculaires, de combinaisons dans lesquelles l'air n'intervient pas, les actions réciproques des matières minérales « et organiques seront annihilés ou considérablement « diminués par l'emploi de verres jaunes, ou mieux, par la « conservation des substances dans l'obscurité. On diminuera, « au moyen d'enveloppes violettes, l'altération des substances « minérales ayant tendance à s'oxyder; on diminuera également, au moyen d'enveloppes jaunes, l'oxydation des « substances organiques. » (GAY, *Thèse agrég.*, 103.)

Comme on voit, ce sont les verres jaunes qui doivent être le plus fréquemment employés; ils éliminent en effet les radiations les plus réfrangibles qui sont chimiquement très actives.

D'après CHASTAING (*Thèse citée*, 110), il faut placer dans des flacons violets « les corps métalliques ou métalloïdiques, « qui tendent à fixer de l'oxygène et, en général, les sels au « minimum qui tendent à passer au maximum.

« Tels sont :

La solution d'hydrogène sulfuré.

Le monosulfure de sodium

— de potassium

Le polysulfure de sodium

— de potassium

— de calcium

} et leurs solutions.

Les sulfures (en général).

Le persulfure de fer hydraté.

L'arsenic.

Les solutions d'arsénites alcalins.

L'iodure ferreux.

Le sulfate ferreux.

Le sulfate de fer et d'ammoniaque.

Les sels de fer au minimum. »

TROISIÈME PARTIE

ALTÉRATIONS ET CONSERVATION

DES

MÉDICAMENTS GALÉNIQUES

Tous les principes de composition chimique définie qui entrent dans la composition des médicaments galéniques sont, de toute évidence, susceptibles d'éprouver les altérations énumérées dans la deuxième partie de ce travail.

En raison même de la nature complexe des médicaments galéniques, les modifications qui se passent dans ceux-ci, au cours de la conservation, sont très variées ; des réactions mutuelles interviennent en effet, d'une manière constante, entre les divers constituants, en dehors même des transformations que peuvent subir ces derniers sous l'influence des agents extérieurs.

Les meilleurs modes de conservation à faire intervenir sont ceux qui réduisent au minimum, à la fois, les modifications dues à des causes intrinsèques et celles dues à des causes extrinsèques (air, chaleur, lumière, microorganismes, etc.).

Les causes intrinsèques d'altération dépendant de la nature même du médicament et de son mode de préparation, il s'ensuit, comme nous le verrons, qu'on peut parfois lutter avec efficacité contre elles, en prenant quelques précautions spéciales, au moment même de la confection du médicament.

Comme les divers médicaments galéniques appartenant à une même forme pharmaceutique subissent, pendant leur con-

servation, des altérations de même nature ou tout au moins tout à fait analogues, il s'ensuit que les mêmes modes de conservation leur sont généralement applicables. Aussi l'étude des altérations et de la conservation des médicaments galéniques doit-elle être faite suivant l'ordre qui consiste à envisager successivement les principales formes pharmaceutiques elles-mêmes.

Espèces.

Les espèces sont constituées par des mélanges de drogues simples ; aussi, les procédés de conservation utilisés pour ces dernières leur sont-ils de tout point applicables. Ces procédés sont depuis longtemps décrits ; il n'y a pas lieu de s'y arrêter longuement.

D'après HENRY et GUIBOUT, cette conservation repose sur une condition presque unique qui est l'absence de toute humidité ; ajoutons qu'il est une autre condition nécessaire, c'est l'absence de la lumière, dont l'action nocive se manifeste par des modifications appréciables même à la vue (changements de couleur).

Il est bien évident que les espèces ne sauraient être *stérilisées* par le sublimé ou le sulfure de carbone, comme des plantes destinées à des collections botaniques ; mais si les drogues qui les composent sont bien sèches, le développement des germes deviendra par là même impossible.

Il suffira donc d'enfermer les espèces dans des vases opaques et exactement bouchés. Ces vases d'ailleurs peuvent être remplacés par des boîtes en bois garnies très exactement à leur intérieur de papier collé avec une colle contenant un insecticide quelconque, comme l'aloès, la poudre de pyréthre, etc. On peut aussi employer des boîtes en fer-blanc.

Remarquons que ces procédés empêchent seulement l'envahissement du médicament par des insectes ou des acariens venus du dehors ; mais, d'autre part, les œufs de ces parasites, originairement contenus dans les drogues, peuvent très bien éclore et les animaux qui en résultent poursuivent alors leur développement dans le milieu même qui les entoure ; on a prétendu que la présence d'un globule de mercure, dans les vases qui contiennent des drogues simples ou des espèces,

suffirait, par l'émission de traces de vapeur du métal, à rendre le milieu tout à fait défavorable au développement de ces parasites.

Lorsque les espèces sont constituées par des mélanges de texture variable, les portions les plus denses tendent à descendre peu à peu dans la masse, de telle sorte que l'homogénéité du médicament se trouve ainsi détruite. Cela se produit surtout pour les espèces qui contiennent des matières minérales, des sels, par exemple. Il y a là une cause d'altération de nature *mécanique* dont il est bon d'être prévenu et à laquelle il est, du reste, facile de remédier, en mélangeant de nouveau très exactement les divers éléments du médicament.

Le procédé de conservation par *compression*, qui donne de bons résultats avec les drogues simples (lobélie, houblon, etc.), en les soustrayant presque complètement au contact de l'air, n'est guère applicable aux espèces.

Poudres.

Les poudres, en raison même des avantages qu'elles présentent dans la pratique pharmaceutique, et qui sont dus à leur grand état de division, sont des médicaments éminemment altérables sous l'influence de la lumière, de l'air et de l'humidité.

Indépendamment des modifications de couleur qu'elles peuvent présenter et de la perte, par évaporation, des matières volatiles qu'elles renferment, il s'y produit rapidement des modifications intimes qui peuvent aboutir à des altérations plus ou moins complètes des principes actifs qu'elles contiennent.

Ainsi CARLES (1) a observé que la quinine contenue dans la poudre de quinquina s'altère sous l'influence de la lumière solaire ;

« Un échantillon de poudre de quinquina jaune a été exposé
« dans un flacon durant tout le cours du mois d'août aux
« rayons directs du soleil. Or, au bout de ce temps, en agis-
« sant par comparaison avec un autre échantillon normal,
« on pouvait remarquer que le premier avait bruni. Les li-
« queurs qu'il fournissait par macération dans l'eau étaient

(1) Étude sur les quinquinas ; *Thèse pharm.*, 34, Paris, 1874.

« également plus foncées en couleur. Essayé enfin par notre « méthode, il a donné :

		1 ^{er} essai	2 ^e essai
« Poudre insolée.....	{ Sulfate de quinine (jaune) (1).	26,30	26,80
	{ Alcalis des eaux-mères précipités et secs.	19,55	20,20
« Tandis que la même poudre normale trait.....	{ Sulfate de quinine crist.	30,10	30,85
	{ Alcalis des eaux-mères précipités et secs.	10,75	10,85

Plus récemment, E. EWERS (2) a montré que la poudre d'écorce de racine de grenadier pouvait perdre, dans l'espace de deux mois, 19 pour 100 de ses alcaloïdes totaux. Ces faits tiennent évidemment à ce que l'action simultanée de la lumière solaire et l'oxygène atmosphérique s'exerce d'une façon bien plus marquée sur le produit pulvérisé que sur la drogue entière, comme EWERS l'a d'ailleurs constaté par des expériences spéciales de comparaison.

Le Codex de 1837 donnait déjà des indications très précises sur la mode de conservation des poudres :

« On conserve les poudres dans des vases bien bouchés, et « afin de les soustraire à l'action de la lumière, qui altère un « grand nombre d'entre elles si les vases sont en verre, on les « recouvre d'une feuille de papier noir que l'on colle sur « toute leur surface extérieure. »

HÉROUARD (3) s'est élevé contre cette manière de faire et a prétendu que le meilleur mode de conservation consistait à soumettre les poudres à une température moyenne de 10° à 12° au plus, dans un air sec constamment renouvelé ; les poudres pharmaceutiques pourraient ainsi très bien se conserver dans des sacs de papier. Cet auteur admettait que, la drogue prenant de l'humidité à l'air pendant la pulvérisation, il s'ensuivait que, introduite ensuite dans un flacon hermétiquement bouché, la poudre restait « soumise tout entière à

(1) « Ce sulfate cristallise plus difficilement que dans les autres essais, « il se précipite une matière résinoïde (quinoïdine). »

(2) Zur Bestimmung des Alkaloïdgehaltes in der Granatrinde; *Archiv. der Pharm.*, CCXXXVII, 49, 1899.

(3) Note sur les poudres pharmaceutiques; *Journ. de pharm. et de Chim.*, [3], XLII, 1862. — De l'altération et de la conservation des poudres végétales indigènes; *Union pharm.*, IV, 173, 1863.

l'action de sa propre humidité », d'où pouvaient résulter une légère fermentation et le développement de moisissures.

E. FALLIÈRES (1) a fait judicieusement observer que, en prescrivant de conserver les poudres dans des *vases bien bouchés*, le Codex de 1837 recommandait implicitement que les poudres ainsi introduites devaient être dans un état de dessiccation aussi complet que possible.

La Pharmacopée de 1908 indique expressément qu'il faut maintenir quelque temps la poudre à l'étuve lorsqu'on vient de la préparer ; « on la renferme ensuite dans des vases bien secs, que l'on bouche hermétiquement et que l'on place « dans un lieu sec, à l'abri de la lumière ».

L'ouverture plus ou moins fréquente des flacons qui contiennent les poudres, dans les officines, permet l'action de l'air humide et la vapeur d'eau ainsi fixée sur les poudres peut être ensuite une cause d'altération.

C'est pour remédier à cet inconvénient que L. CORNÉLIS (2) a imaginé le flacon à bouchon dessiccateur. Cet appareil, très usité à l'heure actuelle pour un grand nombre de formes médicamenteuses, consiste en un flacon à large ouverture surmonté d'un bouchon de verre s'y adaptant hermétiquement et renflé en forme de pomme à sa partie supérieure. Ce bouchon est creux, ayant une ouverture assez large à la base, qui est légèrement amincie, et autour de laquelle court un filet creux, afin de pouvoir y fixer, à l'aide d'un fil, de la toile ou du papier à filtrer. La cavité de ce bouchon est remplie de morceaux de chaux vive, retenus et séparés des poudres renfermées dans le bocal par un double morceau de toile et de papier à filtrer.

Poudres composées. — Les poudres composées exigent les mêmes soins de conservation que les poudres simples. Plus encore que ces dernières, il faut les préserver de l'humidité qui peut être une cause de réactions chimiques entre divers principes constituants du médicament, alcalins et acides par exemple.

(1) De la conservation des poudres pharmaceutiques ; *Union pharm.*, IV, 107, 1863.

(2) Conservation des fleurs et des poudres végétales ; *Union pharm.*, XIV, 322, 1873.

Comme pour les espèces, il peut également se produire dans les poudres une séparation mécanique des éléments les plus denses qui tendent à occuper les parties les plus déclives de la poudre. Au moment de l'emploi, il faut donc procéder de nouveau à un mélange intime.

Pulpes.

Les *pulpes* faites à *froid*, inscrites dans les anciennes Pharmacopées, étaient des médicaments extrêmement altérables, non susceptibles de conservation et qu'il fallait préparer seulement au moment du besoin.

Une seule pulpe est inscrite dans le Codex de 1908 : c'est le *pulpe de tamarin purifiée*. En réalité, c'est un véritable extrait auquel il faut appliquer les procédés de conservation qui seront indiqués plus loin pour les médicaments de cette catégorie.

Sucs aqueux.

Sucs herbacés. — Le *suc de cresson* doit être utilisé immédiatement après sa préparation, car il est rapidement envahi par des microorganismes ; et, d'autre part, on ne saurait le stériliser sans en altérer les principes constituants.

Le *suc de pointe d'asperge*, au contraire, peut être facilement soumis à l'action de la chaleur et traité comme les sucs acides.

Sucs acides. — Ces sucs ne sont pas toujours utilisés à la préparation des sirops correspondants, immédiatement après leur préparation. Abandonnés à eux-mêmes, sans précautions spéciales, ils ne tardent pas à s'altérer : ce sont, en effet, de véritables milieux de culturesensemencés, très favorables au développement des germes, car ils contiennent des hydrates de carbone, des matières albuminoïdes et des sels.

Trois fermentations principales peuvent facilement se développer dans les sucs acides : *fermentation alcoolique*, *fermentation acétique*, *fermentation lactique*. On sait que la première de ces fermentations s'établit au commencement même de la préparation du suc ; il importe de ne pas la laisser trop longtemps se poursuivre, car les sucres contenus

dans le suc sont bientôt entièrement détruits, et le suc prend alors une saveur vineuse tout à fait spéciale et qui n'est pas à rechercher. Les fermentations acétique et lactique sont anormales ; la première, en particulier, rend le suc tout à fait inutilisable, car elle le transforme en un liquide analogue au vinaigre.

La réaction des sucres acides est une circonstance favorable au développement des moisissures banales, comme le *Penicillium glaucum* et l'*Aspergillus niger* ou *Sterigmatocystis nigra*, qui peuvent se développer rapidement à la surface des sucres et détruire une partie des principes qui sont en dissolution dans ces derniers.

La conservation des sucres consiste d'abord à assurer la destruction des germes contenus originairement dans les sucres eux-mêmes, et ensuite à mettre ces derniers à l'abri des germes répandus dans le milieu extérieur.

On a proposé de nombreux procédés pour la conservation des sucres. Comme on pensait, à une certaine époque, que c'était exclusivement la présence de l'air qui déterminait les altérations constatées, on cherchait à soustraire le plus possible les sucres au contact de ce dernier. On avait ainsi imaginé de recouvrir les sucres d'huile ; c'est là un mauvais moyen, qui n'élimine pas les microorganismes contenus dans le médicament-lui-même ; de plus, l'huile peut s'altérer elle-même et donner un mauvais goût aux sucres.

Le *mutisme*, employé bien avant qu'on ne connût son action stérilisante, a été parfois considéré comme devant son efficacité à ce fait que l'air contenu dans le suc était chassé par l'acide sulfureux dégagé :

« Pour mon compte, dit SOULÈS (*Thèse citée*, p. 19), s'il m'était
« permis d'hasarder ici une opinion qui m'est personnelle,
« et que je n'émetts d'ailleurs qu'avec réserve, je serai amené
« à croire que l'acide sulfureux peut bien n'exercer dans ce
« cas qu'une action purement mécanique, dont le résultat
« serait l'expulsion de l'air contenu dans le suc.

« Qu'arrive-t-il, en effet, quand le sulfite de chaux est
« mélangé au suc ? Le sel est décomposé, et l'acide sulfureux
« mis en liberté se dégage, chasse devant lui l'air contenu
« dans le vase, et la bouteille bouchée dans le courant d'acide

« sulfureux se trouve complètement privée d'air, et par suite des éléments nécessaires à la fermentation. »

SOULÈS a même fait une expérience pour confirmer cette manière de voir : il a pris deux bouteilles renfermant du suc de cerise ; il a mis dans l'une 1 gramme de sulfite de calcium et dans l'autre 1 gramme de bicarbonate de sodium, puis il a bouché et goudronné les deux bouteilles au cours du dégagement gazeux qui s'est produit. Les deux échantillons de suc, conservés au frais pendant un an, n'ont présenté, ni l'un ni l'autre, la moindre trace d'altération, et même celui conservé en présence d'acide carbonique paraissait « doué d'une odeur plus douce et d'une acidité plus agréable ».

J'ai cité à dessein cette observation pour montrer combien, dans l'ignorance méconnue de certains facteurs, peuvent être parfois entachées d'erreur des conclusions tirées de bonne foi d'expériences même bien faites.

Il est bien reconnu, maintenant, que l'acide sulfureux agit comme *antiseptique*. C'est ce qui fait, d'ailleurs, que certains pharmacologistes ont proposé, pour la conservation des sucs, l'emploi raisonné de divers antiseptiques, tels que l'*acide salicylique*. Les procédés qui consistent à introduire ainsi dans les sucs des substances étrangères, dont l'emploi plus ou moins prolongé peut être nocif pour l'organisme, doit être complètement rejeté ; d'autant plus qu'une méthode sûre conduit facilement au but cherché, c'est la *stérilisation*.

Le *procédé Appert* constitue précisément un véritable mode de stérilisation, bien qu'il ait été imaginé spécialement en vue de la conservation « par élimination de l'air ». Voici, par exemple, d'après APPERT (1) lui-même, quelle est l'essence de son procédé :

Ce procédé consiste principalement :

« 1° A renfermer dans des bouteilles ou bocaux les substances que l'on veut conserver ;

« 2° A boucher ces différents vases avec la plus grande attention ; car, c'est précisément de l'opération du bouchage que dépend le succès ;

(1) *Le livre de tous les ménages ou l'art de conserver pendant plusieurs années toutes les substances animales et végétales*, 2^e édition, 69, Paris. 1811. La première édition est de 1810.

« 3° A soumettre ces substances ainsi renfermées à l'action
« de l'eau bouillante d'un bain-marie, pendant plus ou moins
« de temps, selon leur nature, et de la manière que je l'indi-
« querai pour chaque espèce de comestible;

« 4° A retirer les bouteilles du bain-marie au temps pres-
« crit. »

Nous ne décrirons pas toutes les précautions sur lesquelles APPERT insiste dans son livre, qui compte 225 pages, en vue de l'application convenable de son procédé de conservation; ces diverses précautions sont d'ailleurs résumées en 23 préceptes vers la fin de l'ouvrage; mais nous devons bien faire remarquer que la précaution qui semblait essentielle à Appert, c'était le *bouchage parfait* des flacons : il fallait à tout prix empêcher l'accès de l'air. Or, si ce dernier agit défavorablement par les sucs, c'est surtout à cause des germes qu'il contient; il suffit donc d'appliquer aux sucs les divers procédés imaginés par Pasteur pour la conservation des bouillons de culture; il suffit, en particulier, de ne laisser à leur contact qu'un air débarrassé de germes, filtré sur du coton, par exemple, pour que ces sucs se conservent très bien, après stérilisation préalable.

Quoi qu'il en soit, on comprend fort bien que le procédé ait eu un succès considérable (1). En effet, établi sur des données théoriques fausses ou tout au moins très incomplètes, il conduisait cependant à des résultats pratiques excellents; en luttant contre l'influence de l'air, en tant qu'élément chimique, on tuait, sans s'en douter, les agents organisés, cause de l'altération des sucs, et le but pratique d'une bonne conservation se trouvait ainsi complètement atteint.

La méthode d'Appert est donc une véritable stérilisation par la chaleur; la stérilisation est précisément le seul procédé que le pharmacien doit employer en vue de la stérilisation des sucs. Il faut rejeter tous les procédés reposant sur l'emploi des antiseptiques.

(1) APPERT fut autorisé par le ministre de l'Intérieur. Montalivet, à faire un cours pratique sur la description de ses procédés, à l'École de Pharmacie de la rue de l'Arbalète. En 1810, il avait reçu, de la « bienveillance du gouvernement », un encouragement de douze mille francs.

Tisanes, apozèmes, bouillons, mucilages.

Ces divers médicaments ne sont pas susceptibles de conservation, du moins lorsqu'ils sont préparés suivant les méthodes actuellement en usage. Ils se peuplent très rapidement de microorganismes et, comme leur composition est très variée, les altérations qu'ils subissent sont innombrables, puisque chacun des principes qui les constituent peut subir des transformations spéciales; on observe, suivant les cas, des fermentations alcoolique, acétique, butyrique, lactique, etc. En somme, ce sont surtout des êtres organisés qui apparaissent comme les agents d'altération les plus importants de ces médicaments.

Si ces derniers étaient *stérilisés* après leur préparation, on conçoit qu'il serait alors facile de les conserver plus ou moins longtemps, en ayant soin de les soustraire seulement à l'action de l'air et de la lumière. Industriellément, la stérilisation est parfois appliquée à la conservation des *bouillons*.

Comme les tisanes, les apozèmes et les mucilages peuvent facilement être préparés au moment du besoin, il est bien inutile, à moins de circonstances exceptionnelles, d'en compliquer le mode opératoire ordinairement suivi.

Les mucilages de *gomme arabique* et de *gomme de Sénégal* deviennent rapidement acides sous l'influence des germes de l'air; on y rencontre alors surtout de l'acide acétique et aussi de l'acide lactique. En même temps, il se produit une diminution de la viscosité, de telle sorte que le mucilage peut devenir très fluide. Il y a évidemment, dans ce cas, hydrolyse de la gomme qui peut ainsi se transformer en sucres réducteurs. Déjà en 1859, SOULÈS (*Thèse citée*, p. 50) écrit, en effet :

« ... M. Fermond a signalé une transformation aussi
« curieuse que remarquable de la gomme de Sénégal, sous la
« seule influence de l'eau et des agents atmosphériques.
« Ayant eu l'occasion d'observer qu'une certaine quantité de
« cette gomme, conservée depuis plusieurs mois dans un
« endroit humide, avait contracté une saveur très nettement
« acide, M. Fermond en fit dissoudre une partie dans l'eau et
« l'abandonna à elle-même dans un flacon en verre. La
« liqueur, examinée quelques mois plus tard, parut avoir

« acquis une acidité plus grande; mais depuis elle fut
« oubliée, et ce ne fut que quelques années plus tard que
« M. Fermond put constater, non sans étonnement, que toute
« la gomme contenue dans le flacon avait été convertie en
« glucose. »

Il est bien vraisemblable que les sucres produits n'étaient pas du glucose, mais bien plutôt un mélange de galactose et d'arabinose provenant des galactanes et arabanes qui constituent la majeure partie de la gomme arabique; quoi qu'il en soit, le fait intéressant à retenir est la saccharification possible de la gomme par les organismes qui peuvent se développer dans ses solutions.

Émulsions.

En dehors d'émulsions un peu spéciales, comme l'*émulsion de coaltar*, ces médicaments doivent être préparés au moment du besoin; ils ne sont pas en tout cas susceptibles d'une conservation un peu prolongée.

Leur nature même empêche de leur appliquer les procédés de conservation par stérilisation actuellement connus. De plus, les matières émulsionnées se séparent à la longue peu à peu, et l'émulsion se trouve ainsi détruite par un phénomène purement physique.

Beaucoup d'émulsions commercialement préparées sont additionnées d'antiseptiques ou de principes chimiques rendant le milieu défavorable au développement des microorganismes. C'est à cette seule condition qu'elles doivent de pouvoir être utilisables pendant un certain temps.

Limonades.

Les limonades préparées avec des acides minéraux, les *limonades sulfurique* et *chlorhydrique* par exemple, peuvent se conserver quelques jours, le milieu étant, du fait de sa composition chimique, assez peu favorable au développement des microorganismes.

La *limonade lactique* et surtout les *limonades citrique* et *tartrique* sont beaucoup plus altérables: ces deux dernières doivent être renouvelées chaque jour; il en est tout autrement des limonades gazéifiées par l'anhydride carbonique, qui

peuvent facilement se conserver plusieurs semaines. C'est que le gaz carbonique agit comme un agent stérilisateur assez puissant; il crée un milieu défavorable à l'établissement des fermentations.

A ce dernier point de vue, toutes les limonades doivent être maintenues à une température peu élevée.

Solutés médicamenteux ; eaux médicamenteuses.

La plupart des solutés médicamenteux peuvent être le siège d'un grand nombre de végétations cryptogamiques. Si certains de ces solutés, ceux qui sont fortement antiseptiques en particulier, n'éprouvent pendant leur conservation d'autres modifications que celles que leur font subir les agents physiques et chimiques, la grande majorité de ces médicaments, par contre, est envahie par des êtres organisés qui apportent au travail d'altération leur part de réactions biochimiques.

BARNOUVIN (*Thèse citée*) a publié des recherches assez étendues sur les organismes qu'on peut rencontrer dans les solutés médicamenteux.

Au nombre de ces médicaments propres au développement des champignons microscopiques, il cite particulièrement certaines solutions d'alcaloïdes et de leurs sels, telles que les *solutions d'hyoscyamine*, de *chlorhydrate de pilocarpine*, de *chlorhydrate de cocaïne*, de *chlorhydrate de morphine*, de *bromhydrate de cicutine*, de *valérianate d'atropine*.

Il a constaté également la présence de mycéliums de champignons dans des solutions d'*acide borique* à 2,5 pour 100, d'*acide phénique* même à 4 pour 100, d'*acide lactique* à 1 pour 10, d'*acide tartrique* à 1 pour 40 et à 1 pour 20, de *bromure de potassium* à 1 pour 20, de *chlorate de potassium* à 1 pour 20, de *citrate de magnésie*, de *salicylate de sodium*, de *benzoate de sodium* à 1 pour 10, de *tartrate borico-potassique* à 1 pour 10.

Les bactéries chromogènes ne se montrent qu'exceptionnellement dans les solutés. Cependant, BARNOUVIN a observé des solutions de benzoate de sodium colorées en rose, contenant des *Leptothrix* et des *Micrococcus*; ces derniers, incolores au microscope, avaient laissé diffuser leur pigment dans le liquide qui avait pris ainsi une teinte rosée. BARNOUVIN a signalé également les altérations des solutions de *phos-*

phate de soude et des *solutions de valérianate d'ammoniaque*. C'est un fait bien connu que ces dernières solutions, additionnées d'extrait de valériane, comme cela se fait souvent dans la pratique courante, présentent assez souvent des dépôts constitués par des végétations microscopiques variées en même temps qu'elles prennent une odeur infecte de putréfaction.

Ces développements de champignons et de bactéries ne sont pas sans s'accompagner d'altérations concomitantes dans les solutés où ils se produisent; en effet, les matières dissoutes servent d'aliment à ces organismes qui les transforment ou même les détruisent complètement. Ainsi, après deux mois de préparation, d'après BARNOUVIN, une solution de chlorhydrate de morphine à 1 pour 300 dans l'eau distillée de rose ne laissait plus à l'évaporation qu'un résidu de 0,22 pour 100, au lieu de 0,33. Un tiers du sel était donc détruit.

Le travail de BARNOUVIN ne nous fournit que des renseignements incomplets et assez vagues, au point de vue de la détermination botanique des espèces rencontrées dans les solutés médicamenteux. Cela tient peut-être en grande partie à ce qu'il n'a pu observer, la plupart du temps, que des formes conidiennes dont il n'a pas suivi le développement complet. En particulier, il en est certaines dont le nom revient souvent au cours de son travail, ce sont ces formes filamenteuses décrites en 1832 par BIASOLETTO (1) sous le nom d'*Hygrocrocis* et dont l'une, l'*Hygrocrocis arsenicus*, a été étudiée spécialement par MARCHAND en 1878 (2).

GUÉGUEN (*Thèse citée*) a pensé que toutes ces formes devaient se rattacher à un ou plusieurs champignons très répandus et doués d'une grande facilité d'adaptation aux conditions du milieu, étant donné qu'on les rencontre dans des milieux liquides de composition très variée. Il a étudié la morphologie et la nature des mycéliums d'un certain nombre de solutions : *liqueur de Fowler*, *solutions de bromure de potassium*, d'*acétate de potassium*, d'*acétate de sodium*, d'*iodure de potassium*, de *chlorure de baryum*, de *sulfate de*

(1) *Die alcune alge microscopiche*, Trieste, 1832.

(2) Organisation de l'*Hygrocrocis arsenicus*, Bréb.. C. R. Ac. des Sciences, LXXXVII, 761, 1878.

sparteïne, d'*émétique*, d'*acide borique*, de *sulfate de sodium*, de *sulfate de zinc*, d'*acide tartrique*, etc.

Voici les conclusions que l'auteur tire de ses recherches :

« De toutes les observations que nous venons d'exposer, il
« résulte que nous n'avons rencontré, au sein des liquides
« les plus divers, qu'un petit nombre d'organismes mycé-
« liens. Deux fois seulement, nous avons rencontré des Mu-
« corinées; deux ou trois fois des Levures; deux fois des
« genres voisins du *Penicillium* (*Aspergillus* et *Sterigmato-*
« *cystis*). Ces faits sont d'autant plus remarquables que, d'une
« part, nous avons expérimenté sur des liquides de prove-
« nances très diverses, et que, de l'autre, plusieurs de nos
« solutions étaient très manifestement exposées à d'autres
« agents de contamination. C'est ainsi que l'examen de bou-
« chons de liège de plusieurs de nos solutions nous a permis
« d'y trouver l'*Aspergillus repens* en pleine fructification,
« quelquefois même avec des périthèces. De vieux extraits et
« électuaires, placés à proximité de ces flacons, renfermaient
« le même *Aspergillus* très abondant et très bien fructifié.

« Le *Penicillium glaucum* associé ou non à un *Hormo-*
« *dendron* semble donc se développer dans les solutions à
« l'exclusion presque complète des moisissures voisines.
« L'étude microscopique des filaments formés par ce cham-
« pignon nous permet de les ranger en deux groupes, suivant
« la neutralité ou l'acidité du milieu :

« 1° *Solutés alcalins ou neutres*. — Filaments à articles
« courts et à parois épaisses; membrane et souvent contenu
« cellulaire colorés. Thalle en flocons denses.

« 2° *Solutés acides et alcaloïdiques*. — Filaments formés
« d'articles cylindriques, allongés, à parois minces; mem-
« brane et contenu cellulaire incolores. Nombreuses gouttes
« d'huile dans les grosses cellules. Thalles et flocons peu con-
« sistants. »

Il semble bien, d'après ces recherches, que le genre *Hygro-*
crocis soit à rayer de la nomenclature botanique, puisque les
diverses formes qu'il présente peuvent être rapportées la
plupart du temps à deux ou trois genres très répandus, et,
très fréquemment même, à une seule espèce qui est le
Penicillium glaucum.

L. PLANCHON (1) a publié, peu de temps après la première communication de GUÉGUEN, des observations qui sont tout à fait du même ordre que celles de ce dernier ; il a constaté que, parmi les moisissures vulgaires, aucune n'est aussi fréquente dans les solutions que le *Penicillium glaucum*, Link, et plus spécialement la forme *P. crustaceum*, Fr., considérée parfois comme une espèce.

Un exemple de réaction chimique intéressante, accomplie par les moisissures, est celui de l'action du *Penicillium brevicaula* sur les composés arsenicaux. Gosio (2) a montré que le *P. brevicaula* absorbe l'arsenic comme un véritable aliment ; par le fait même de son développement, il donne lieu au dégagement d'un gaz toxique qui n'est autre qu'une diéthylarsine (P. BIGINELLI). Comme ce gaz possède une odeur d'ail très marquée, on peut utiliser le *P. brevicaula* pour rechercher des traces infinitésimales de composés arsénicaux, suivant une méthode biochimique proposée par Gosio lui-même.

Indépendamment des altérations déterminées par l'envahissement des microorganismes, il peut se produire dans les solutés médicamenteux un grand nombre d'autres modifications, du fait de l'action des agents extérieurs ou des réactions entre les principes constituants. Ainsi, à la longue, la *liqueur de Fowler* contient toujours un peu d'*arséniate* dû à l'oxydation de l'*arsénite* ; les solutions aqueuses d'*hyoscyamine* contiennent, au bout d'un certain temps, de l'*acide tropique gauche* et de la *tropine*, composés qui résultent du dédoublement de la base primitive avec fixation d'une molécule d'eau. Beaucoup de ces altérations ont d'ailleurs été étudiées à propos des *médicaments chimiques*.

Il existe un moyen radical de soustraire les solutés à toute altération résultant de la présence d'êtres organisés, c'est de les stériliser par des procédés choisis de telle sorte que les composés dissous ne soient pas altérés. Ces procédés sont, suivant les cas, la filtration à travers les bougies poreuses.

(1) Sur la fréquence du « *Penicillium glaucum*, Link » dans les liquides chimiques et pharmaceutiques altérés ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VII, 537, 1898.

(2) Ulteriori ricerche sulli biologia e sul chimismo delle arseniomuffe ; *Rivista d'igiene et sanità pubblica*, 661 et 693, 1900 ; d'après *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, XXIII, 75, 1901.

la tyndallisation, le chauffage au bain-marie bouillant, le chauffage à l'autoclave (1).

Tous les solutés destinés à des injections hypodermiques ou intraveineuses doivent être ainsi stérilisés, quand bien même ils seraient employés immédiatement après leur préparation.

Teintures.

Les anciens pharmacologistes considéraient les teintures comme des médicaments susceptibles, sans altérations notables, d'une très longue conservation, pourvu qu'ils fussent enfermés dans des flacons bien bouchés et placés dans un lieu frais. BAUMÉ, cependant, avait déjà signalé les dépôts qui se forment dans ces médicaments et s'était préoccupé de leur nature.

GAY (2) a bien résumé, en y ajoutant ses observations personnelles, les recherches faites antérieurement à 1883, sur les altérations et la conservation des teintures et des alcoolatures. Il a divisé ces altérations en deux groupes : 1° altérations du véhicule; 2° altérations des principes dissous.

Les altérations que peut subir l'alcool lui-même sont de deux sortes; il peut y avoir évaporation ou modification de l'alcool. L'évaporation, qui résulte d'un mauvais bouchage, peut être facilement évitée.

L'alcool ne se modifie guère que par oxydation, pour donner de l'acide acétique; cette transformation n'a d'ailleurs été observée qu'avec des teintures à titre alcoolique faible; et, même pour celles-ci, cette altération ne se produit jamais quand les teintures sont conservées dans des flacons parfaitement bouchés. Les teintures préparées avec des alcools à 90° ou à 80° ne sont pas sujettes à des altérations de ce genre.

(1) Ainsi les solutions aqueuses de *chlorhydrate de cocaïne*, stérilisées à l'autoclave, en ampoules, puis conservées à l'obscurité, paraissent à peu près complètement inaltérables. J'en ai examiné qui étaient anciennes de 3 à 4 années; on ne constatait aucune modification dans leurs propriétés physiques et chimiques. Employées dans la pratique de l'anesthésie locale, elles ne se sont en rien différenciées de solutions fraîchement préparées.

(2) Étude micrographique et spectroscopique des teintures et des alcoolatures, et en particulier des teintures d'opium; *Thèse pharm.*, 66, Montpellier, 1883.

Les altérations que subissent les substances dissoutes sont variables, et on peut les répartir en deux catégories, suivant qu'elles s'accompagnent ou non de dépôts.

Une des plus fréquentes altérations, sans dépôts, est le changement de couleur qu'éprouvent les teintures sous l'influence de la lumière, en présence d'oxygène.

Il y a des modifications qui ne reconnaissent pas pour origine l'action de la lumière et qui sont dues au contact de l'air; ainsi la gélatinisation qui se produit parfois dans certaines teintures, comme les *teintures de cachou* et de *kino*, paraît bien due à une oxydation.

GAY, envisageant les altérations qui se font avec dépôts, énumère les causes qui amènent la formation de ces dépôts :

Certaines substances sont en suspension dans les teintures récemment préparées et se précipitent peu à peu par le repos (amidon, débris de tissus). « Les principes dissous eux-mêmes peuvent devenir insolubles sous des influences diverses : des réactions peuvent se produire entre les matières en dissolution et amener la formation de composés insolubles; l'action oxydante de l'air atmosphérique peut être également prise en considération. La lumière a une action incontestable : les teintures conservées à l'obscurité déposent moins; il faut tenir compte aussi des variations de température (Gilmour; *Extracts and tinctures, Chemical and Druggist*, février 1883); des corps solubles à la température de l'été peuvent se précipiter en partie en hiver; l'influence des saisons se fait d'ailleurs sentir au moment de la préparation même des teintures, puisqu'il a été démontré que le produit diffère selon que la percolation a été faite en hiver ou en été. »

GAY donne ensuite, d'après les auteurs antérieurs, Ch. MENIÈRE (1) en particulier, et d'après ses propres observations, la détermination des dépôts qu'on rencontre dans les teintures les plus importantes. Il n'y a pas lieu d'en reproduire ici la nomenclature, ainsi que celle résultant de recherches analogues d'autres auteurs, car toutes ces observations se

(1) Observations microscopiques sur le dépôt qui se forme dans les teintures alcooliques; *Union. pharm.*, I, 365, 1860.

trouvent réunies dans certains traités de pharmacie classiques (1). GAY conclut que l'étude des divers dépôts observés « suffit pour montrer que leur formation n'influe pas dans « la plupart des cas sur la composition des teintures. Ils sont « assez rarement constitués par les principes actifs de la « substance; ceux-ci d'ailleurs, lorsqu'ils se précipitent « (noix vomique, quinquina, cantharides), le font si lentement et en quantités si minimes que leur production ne « pourrait intéresser la valeur du médicament qu'après un « temps assez long. »

Nous devons faire remarquer qu'en réalité ces dépôts ne sont pas toujours insignifiants et qu'ils peuvent changer notablement la teneur du médicament en principes actifs (2).

On a observé depuis longtemps que la formation des dépôts dans les teintures se fait suivant des vitesses variables; elle est rapide et abondante dans les teintures préparées par lixiviation, elle est lente dans les teintures faites par macération; ce fait s'explique facilement en admettant que les teintures préparées par lixiviation contiennent, à l'origine, des principes peu solubles, qui se sont dissous seulement à la faveur d'autres composés contenus dans les liqueurs très concentrées qui s'écoulent au début de l'opération. Lorsque la concentration des liqueurs diminue, par suite de la dilution par une colature moins chargée en matières extractives, les principes peu solubles se précipitent. On peut se rendre compte d'un tel processus, en considérant ce qui se passe lorsqu'on fait dissoudre certaines résines dans des solutions aqueuses de salicylate de soude ou de chloral; les solutions obtenues précipitent abondamment lorsqu'on les additionne d'eau en quantité suffisante.

Il se produit dans les teintures, au cours de leur conservation, des modifications beaucoup plus profondes que celles qui résultent de changements de couleur ou de la formation de dépôts. Ce sont d'abord des modifications de l'ordre de celles qui se produisent sous l'influence de la lumière et que

(1) Voir en particulier : A. ANDOUARD. — Nouveaux éléments de pharmacie, 6^e édition, 1045, Paris, 1905.

(2) Voir en particulier : A. GORIS et G. FLUTEAUX. — Étude d'un dépôt dans une teinture d'écorces d'oranges amères; *Bull. Sc. pharm.*, XVI, 103, 1909.

nous avons déjà signalées (p. 18), à l'occasion des travaux de CIAMICIAN et de SILBER; nous n'y reviendrons pas. Ce sont, en outre, des altérations dues à des oxydations provoquées par des mécanismes sur lesquels BOURQUELOT, depuis déjà un certain nombre d'années, a attiré l'attention des pharmaciens.

BOURQUELOT (1) a montré que les *oxydases vraies* ou *aéroxydases* peuvent persister dans les drogues simples après dessiccation; certaines gommes et gommes résines, en particulier, peuvent être très riches en oxydases. Même en milieu alcoolique, ces oxydases pourront agir sur les substances oxydables en solution, qui seront ainsi plus ou moins modifiées, plus ou moins altérées.

Les oxydases *indirectes* ou *anaéroxydases* sont peut-être encore plus répandues dans les plantes que les oxydases vraies; ces principes oxydants n'ont pas le pouvoir d'emprunter de l'oxygène à l'air, pour produire des oxydations, mais ils peuvent décomposer l'eau oxygénée et probablement aussi d'autres peroxydes analogues à l'eau oxygénée. Comme l'oxygène qui se dégage dans ces décompositions présente des propriétés oxydantes très actives, analogues à celles de l'ozone, il en résulte que ces anaéroxydases produisent également des oxydations, lorsqu'elles se trouvent en contact, à la fois, avec certaines substances oxydables et de l'eau oxygénée ou des peroxydes analogues.

Ces anaéroxydases nous permettent ainsi de reconnaître certaines altérations spéciales des médicaments, par oxydation. Il existe, en effet, dans certains médicaments et en particulier dans les teintures, des composés qui s'oxydent spontanément à l'air sous l'influence combinée de l'oxygène, de l'eau et de la lumière. Ce sont les composés que TRAUBE a appelés des corps autoxydables. Or, chaque fois qu'une de ces autoxydations se produit, il se forme en même temps de l'eau oxygénée ou un peroxyde analogue. Les altérations que subit l'éther officinal et que nous avons décrites antérieu-

(1) Etude sur les altérations des médicaments par oxydation. — XIII^e Congrès international de médecine. Section de thérapeutique, pharmacologie et matière médicale, 110, Paris, 1900. — Sur quelques données relatives à la préparation des principes actifs des végétaux, *id.*, 520.

rement constituent un exemple des plus nets de phénomènes de cet ordre.

Supposons maintenant que cette autoxydation se produise en présence d'une anaéroxydase, ou que le liquide, dans lequel elle se sera produite, soit additionné consécutivement d'une anaéroxydase, alors, il y aura aussitôt décomposition de l'eau oxygénée ou du peroxyde analogue avec formation d'oxygène actif et, par suite, oxydation de corps que le contact de l'air seul ne suffirait pas à oxyder.

L'expérience directe montre bien qu'il se produit des autoxydations dans les teintures. Si on prend, par exemple, quelques centimètres cubes de teinture de girofle préparée depuis un certain temps, si on ajoute un peu d'eau et si on additionne le mélange de quelques gouttes de teinture de résine de gaïac, il ne se produit aucune coloration; mais, si on ajoute un peu d'une macération aqueuse de gruau, qui, à elle seule, est sans action sur la teinture récente de résine de gaïac, on verra se produire une coloration bleue, ce qui prouve qu'il y avait dans la teinture un peroxyde qui, en se décomposant, a donné naissance à de l'oxygène actif, lequel a déterminé l'oxydation de l'acide gaïaconique. Si on emploie de la teinture de résine de gaïac préparée depuis vingt-quatre heures, on a déjà directement, avec la macération de gruau, une coloration bleue, ce qui tient à ce que, même en ce court espace de temps, il s'est produit dans cette teinture une autoxydation ayant donné lieu à la formation d'eau oxygénée ou d'un peroxyde analogue.

BOURQUELOT a constaté que les teintures suivantes, essayées avec la macération de gruau et la teinture de résine de gaïac, donnaient une réaction positive, ce qui prouve qu'elles avaient été le siège d'autoxydations : *teintures d'aconit, d'arnica, de belladone, de castoréum, de bulbe de colchique, de colombo, de girofle, de jusquiame, de quinquina gris, de safran, de valériane.*

Si le médicament contient lui-même des anaéroxydases, les peroxydes produits dans l'autoxydation seront détruits au fur et à mesure de leur formation; il y a là une source de nouvelles oxydations tout à fait comparables à celles qu'on obtient en ajoutant des anaéroxydases à des médicaments

autoxydés qui ne renferment pas naturellement ces dernières.

Quels sont les préceptes applicables à la conservation des teintures? Evidemment, comme le conseillent les anciens pharmacologistes, il faut soustraire ces médicaments le plus possible au contact de l'air et à l'action de la lumière, et les maintenir dans un endroit frais. On évite ainsi, en grande partie, les autoxydations. On obtiendrait à coup sûr des médicaments encore plus stables, si les teintures étaient préparées avec l'alcool bouillant, bien que BOURQUELOT ne recommande pas, d'une façon spéciale, ce procédé pour la préparation des teintures, « les drogues sèches étant assez peu riches en matières oxydantes ».

La *teinture d'iode* mérite une mention spéciale au point de vue de sa conservation. Il existe sur ce sujet, qui a été abordé par beaucoup d'auteurs, un travail très ancien de COMMAILLE (1). Cet auteur a vu que la solution d'iode dans l'alcool à 90° donne toujours naissance à de l'*acide iodhydrique*; il a reconnu que cette réaction pouvait se faire également avec l'alcool anhydre; il a constaté qu'il n'y avait pas production d'acide iodique et il a conclu finalement de ses recherches que « l'altération de la teinture d'iode, loin d'être rapide, est *très lente* et peut être rendue « à peu près nulle en employant des flacons noirs ».

On a ainsi conseillé pendant très longtemps de conserver la teinture d'iode à l'obscurité. Plusieurs travaux plus récents, parmi lesquels je citerai seulement celui de SAPIN (2) sont venus démontrer, au contraire, que la teinture d'iode doit plutôt être conservée en pleine lumière.

Au point de vue théorique, cette conclusion s'explique assez bien, car les composés d'altération qui peuvent se former dans la teinture d'iode sont l'acide iodhydrique, l'éther iodhydrique et l'iodoforme; tous ces composés sont précisément peu stables et sont décomposés par la lumière avec mise en liberté d'iode.

Au point de vue expérimental, SAPIN a obtenu les résultats

(1) Recherches chimiques sur la teinture d'iode; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXV, 409, 1859.

(2) Sur la teinture d'iode; *Revue pharm. des Flandres*, XI, 65, 1895.

suivants avec une teinture qui titrait à l'origine 76,49 d'iode pour 1.000. Les chiffres transcrits ci-dessous expriment en grammes la quantité d'*iode libre*, contenue dans 1.000 grammes de teinture aux époques indiquées.

	Teinture d'iode exposée au soleil.	Teinture d'iode maintenue à l'abri de la lumière.
19 octobre 1893.....	76,49	76,49
4 novembre 1893.....	74,97	74,83
24 novembre 1893.....	73,68	73,25
10 décembre 1893.....	72,36	71,96
22 décembre 1893.....	72,22	71,72
12 janvier 1894.....	71,67	71,14
25 février 1894.....	70,58	70,25
12 mars 1894.....	70,31	69,85
9 avril 1894.....	69,38	68,76
10 mai 1894.....	69,26	68,20
18 juillet 1894.....	67,73	64,65
12 septembre 1894.....	66,39	63,91
20 octobre 1894.....	65,91	63,48

A l'examen de ce tableau, on voit que la perte en iode est un peu plus considérable dans la teinture conservée à l'obscurité que dans celle exposée à la lumière, sans qu'il y ait toutefois des différences très considérables: on constate que c'est bien là un fait constant durant toute la durée de la conservation; on voit en outre que la disparition de l'iode se fait progressivement et de plus en plus lentement.

SAPIN a montré aussi que l'influence de la température est sans grande importance sur l'altération de la teinture d'iode. En effet, ayant chauffé une heure à 100°, dans une ampoule scellée, de la teinture titrant 72,95 pour 1.000, il a trouvé après refroidissement 72,73 pour 1.000.

SAPIN a fait remarquer que ces résultats ne s'appliquent qu'à des teintures d'iode préparées avec de l'alcool pur; avec de l'alcool impur, les altérations de la teinture d'iode sont beaucoup plus rapides.

Alcoolatures.

Ces médicaments présentent des altérations tout à fait comparables à celles que nous avons signalées pour les teintures. Elles sont d'ailleurs plus facilement altérables que ces

dernières, d'abord parce que le degré alcoométrique est en général assez abaissé par l'eau de végétation des plantes, et surtout parce que les plantes fraîches qui servent à les préparer contiennent le plus souvent des oxydases très actives : l'action de ces dernières commence à s'exercer pendant la préparation même du médicament (broyage des plantes) et continue ensuite son œuvre, en milieu alcoolique, sur les principes oxydables contenus dans l'alcoolature. Les alcoolatures préparées par le procédé de BOURQUELOT, avec l'alcool bouillant, sont beaucoup plus stables. C'est ainsi que si l'on envisage seulement les caractères organoleptiques, l'*alcoolature de digitale*, ainsi préparée, est verte et reste longtemps telle, alors que l'alcoolature ordinaire, qui est d'abord vert brunâtre, jaunit rapidement. Je ne mentionnerai que pour mémoire l'avantage de ce procédé, en vue d'obtenir des médicaments plus riches en principes actifs que les alcoolatures préparées suivant la méthode usuelle (1).

Elixirs.

Les *élixirs de cola, dentifrice, de Garus, de terpine et parégorique* sont des médicaments qui peuvent être préparés à l'avance sans perdre leurs propriétés thérapeutiques ; ce n'est pas cependant qu'ils ne soient le siège de certaines transformations analogues à celles qui se produisent dans les teintures, mais nous ne sommes pas renseignés sur la nature exacte de ces altérations qui, en tout cas, ne diminuent pas notablement l'activité du médicament.

L'*élixir de pepsine* sera étudié avec les *ferments* utilisés en pharmacie.

Alcoolés acides.

Eau de Rabel. — L'alcool et l'acide sulfurique réagissent pour donner de l'*acide éthylsulfurique*, composé auquel le médicament doit son odeur éthérée caractéristique.

G. FLEURY (2) a examiné une eau de Rabel préparée depuis

(1) Voir par exemple E. DEJEAN. — Étude comparative du principe actif dans quelques alcoolatures et teintures ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 274, 1909.

(2) Sur l'eau de Rabel ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XXV, 34, 1877.

quatre années, qui avait acquis une teinte jaune orangé.

« On a saturé un poids connu de la liqueur à l'aide d'une solution titrée de baryte. Le précipité de sulfate de baryte a été recueilli et pesé. Son poids a permis de calculer l'acide sulfurique existant dans l'eau de Rabel et d'en déduire celui de l'acide sulfovinique qui l'accompagnait. On a trouvé :

Acide sulfurique (SO^2H^2).....	0 ^{gr} ,211
Acide sulfovinique.....	0 ^{gr} ,345
Alcool et eau (par différence).....	1 ^{gr} ,217
Poids du mélange.....	1 ^{gr} ,773

« Or, la composition initiale du mélange était la suivante :

Acide sulfurique.....	0 ^{gr} ,443
Alcool 90°.....	1 ^{gr} ,330

en admettant « que l'acide[sulfurique employé était rigoureusement monohydraté, ce qui n'est probablement pas tout à fait exact ».

Dans l'eau de Rabel examinée, 32 pour 100 de l'acide sulfurique préexistant étaient donc entrés en combinaison avec l'alcool pour former de l'acide éthylsulfurique. « La conséquence pratique à déduire des analyses consignées ci-dessus, dit FLEURY, c'est que l'eau de Rabel perd, avec le temps, une partie de son efficacité comme agent de coagulation. On ne doit, dans les officines, en préparer que de petites quantités à la fois. »

L'*acide azotique alcoolisé* a été à juste titre supprimé du Codex, car c'était un médicament dont la composition variait essentiellement suivant l'ancienneté de sa préparation. Il pouvait s'y former les corps suivants et peut-être d'autres encore : *acide azoteux, bioxyde d'azote, azote, acide acétique, acide oxalique, azotite d'éthyle*.

Alcoolés de sels métalliques.

Il n'y a aucune observation spéciale à faire relativement aux *gouttes amères de Baumé*, si ce n'est toutefois que la présence, dans un médicament préparé avec une drogue végétale, d'un composé à réaction fortement alcaline comme le

carbonate de potassium, doit être considérée comme une circonstance favorisant l'altération de certains principes facilement oxydables au contact de l'air (tanins, certains alcaloïdes, etc.).

Il est un alcoolé de sels métalliques dont les altérations ont beaucoup exercé la sagacité des anciens pharmacologistes. C'est la *teinture de Bestucheff*, maintenant inusitée, mais assez intéressante pour avoir encore sa place marquée dans les divers traités de pharmacie (1).

Éthérolés.

Les *éthérolés*, maintenant tombés en désuétude, étaient des médicaments très volatils dont la teneur en principes actifs pouvait s'accroître, par évaporation d'une partie du dissolvant, dans de mauvaises conditions de conservation.

En dehors des altérations propres à l'excipient, que nous avons signalées antérieurement, les principes dissous subissaient des altérations analogues à celles observées dans les teintures alcooliques.

Vins médicinaux.

On sait que les vins peuvent être atteints, au cours de leur conservation, d'un certain nombre de *maladies* dues au développement de germes répandus dans l'air. Les vins peuvent ainsi devenir *plats, aigres, filants, amers* ; ils peuvent être affectés de la maladie de la *pousse* ou de la maladie de la *tourne*. Sous l'influence d'autres causes sur la nature desquelles il n'y a pas lieu d'insister ici, ils peuvent être atteints de la *casse*. Enfin on sait que, pendant le vieillissement, le vin perd de sa couleur, que son acidité diminue, que le bouquet apparaît.

Il nous faut retenir seulement ici les altérations qui sont propres aux *vins médicinaux*, ceux-ci étant naturellement préparés avec des vins de bonne qualité.

Les vins qui sont préparés avec les vins *dits de liqueur* ne sont généralement pas exposés à des fermentations secondaires. Les autres subissent assez facilement la *fermentation*

(1) Voir, pour les altérations de cette teinture : F. GAY. — *Thèse agrég.* citée, 75. — DUPUY et RIBAUT. — *Cours de Pharmacie*, I, 485, Paris, 1902.

acétique : ils se transforment en vinaigres. Ils peuvent aussi être envahis par le *Mycoderma vini* qui détruit complètement l'alcool et le transforme en eau et acide carbonique. Comme ces altérations nécessitent pour se produire la présence de l'oxygène, on peut les éviter assez facilement en conservant les vins médicinaux au frais, dans des flacons pleins et bien bouchés.

En dehors de ces altérations propres à l'excipient, les matières dissoutes peuvent elles-mêmes éprouver des modifications qui se manifestent, dans certains cas, par la production de précipités plus ou moins abondants. Dans les vins rouges, ces précipités fixent souvent la matière colorante du vin, de telle sorte que celui-ci éprouve, de ce fait, une décoloration plus ou moins complète ; c'est là ce qu'on observait assez souvent avec le vin de gentiane du Codex de 1884 ; aussi prépare-t-on maintenant le vin de gentiane avec du vin blanc. La nature des dépôts qui se font dans les vins médicinaux n'a pas été exactement déterminée. Toutefois, pour le vin de quinquina, d'après HENRY, le principe est constitué par les principes tanniques de vin ayant entraîné une certaine portion des alcaloïdes du quinquina.

Les vins médicinaux doivent être renouvelés fréquemment, car il est incontestable que le vieillissement doit diminuer leur teneur en principes actifs.

Vinaigres médicinaux.

Le seul vinaigre inscrit au Codex de 1908, le *vinaigre de scille*, se conserve bien s'il est maintenu en flacons pleins, à l'abri de l'air et de la lumière. Il se conserve d'autant mieux que sa préparation comporte l'addition d'une certaine quantité d'acide acétique cristallisable. En effet, les solutions d'acide acétique trop diluées peuvent être facilement envahies par des moisissures qui consomment l'acide acétique lui-même. Un vinaigre médicinal, dans lequel se sont ainsi développées des moisissures, est devenu complètement inutilisable.

Eaux distillées.

Les eaux distillées peuvent s'altérer soit sous l'influence

des agents physiques ou chimiques, soit par le fait du développement de microorganismes variés.

En présence de l'air et de la lumière, beaucoup de principes contenus dans les eaux distillées sont profondément modifiés; il se produit ainsi le plus souvent des oxydations d'où résulte la formation d'acides; l'eau perd sa neutralité, ou son acidité préexistante s'accroît. C'est ainsi qu'on trouve fréquemment de l'acide acétique en quantité assez notable dans l'eau de fleur d'oranger, de l'acide cinnamique dans l'eau distillée de cannelle. Certains principes peuvent être détruits; on a eu souvent, par exemple, l'occasion d'observer de l'eau de fleur d'oranger authentique, satisfaisant après sa préparation à l'essai avec les réactifs d'ADER et de GOBLEY et qui, après quelques mois ou un an de conservation, ne donnait plus avec ces réactifs la coloration rose prévue. Par contre, VIRON (1) a observé que certains microorganismes qui se développent dans l'eau de fleur d'oranger peuvent précisément former un pigment qui se colore en rose sous l'influence des réactifs d'ADER et de GOBLEY. Toutefois, la diagnose pourrait se faire par la distillation, car le principe qui rougit par ces réactifs, dans les eaux de fleur d'oranger naturelles passe dans les premières parties de la distillation, tandis que la substance chromogène d'origine microbienne n'est pas volatile.

Les altérations des eaux distillées produites par les agents physiques et chimiques ont été peu étudiées. Celles produites par le développement des microorganismes ont fait l'objet d'études plus suivies; il faut toutefois se garder d'attribuer à l'influence d'êtres organisés toutes les altérations observées, puisque certaines de ces dernières sont le fait de l'action combinée de l'air et de la lumière.

On a longtemps admis que les dépôts *mucilagineux* observés dans les eaux distillées étaient dus à la décomposition des huiles volatiles, ou à l'altération de principes organiques entraînés avec l'essence pendant la distillation. Mais, dès 1832, BIASOLETTO (2) leur avait reconnu une nature

(1) Du rôle des Schizophytes dans les réactions qui se passent dans les eaux distillées; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], XXIII, 592, 1891.

(2) Travail cité.

organisée et avait créé pour eux le terme d'*Hygrocrocis*.

Ces organismes des hydrolats ont été, comme ceux des solutés, l'objet des recherches de BARNOUVIN. Cet auteur a rencontré dans les eaux distillées des algues appartenant aux groupes *Protococcus* et *Coccochloris*. Parmi les espèces appartenant à ce dernier groupe, il aurait trouvé notamment des *Microhaloa* et des *Glæocapsa*; ces divers types sont du reste relativement rares dans les eaux distillées et la lumière est absolument nécessaire à leur développement. Les *bactériacées*, rencontrées dans les eaux distillées, sont plus nombreuses; elles appartiennent aux genres *Micrococcus*, *Leptothrix*, *Bacillus*, *Vibrio*.

Ce sont surtout des champignons qui constituent les végétations des eaux distillées. Bien que BARNOUVIN ait reconnu qu'ils n'appartiennent pas tous à une même espèce et qu'il ait même essayé d'en décrire différents types, il les range cependant sous le terme général d'*Hygrocrocis hydrolatorum*. Nous devons constater d'ailleurs qu'au point de vue botanique le travail de BARNOUVIN est très peu précis en maints endroits; il serait à reprendre entièrement.

Les divers organismes qui viennent d'être signalés ne se rencontrent pas isolément dans les hydrolats; le plus souvent, on rencontre plusieurs espèces associées, mais on observe qu'il y a toujours prédominance de certains organismes sur les autres. La réaction des hydrolats exerce à ce point de vue une influence très nette. Les eaux distillées étant pour la plupart acides au moment où elles sortent de l'alambic, il s'y développe tout d'abord des champignons et on n'y trouve pas alors de bactéries. Ce fait est très net pour les hydrolats assez fortement acides; mais il arrive aussi que l'acidité de certains est très faible, si faible même qu'elle n'est plus incompatible avec la vie des bactéries, surtout lorsque celles-ci y trouvent des éléments favorables à leur développement, comme ceux qui résultent du métabolisme vital des champignons; ces derniers disparaissent alors peu à peu, et les bactéries se multipliant corrélativement constituent bientôt la flore exclusive de l'alcoolat; elles peuvent ensuite mourir à leur tour, lorsque le milieu est complètement épuisé de ses matériaux nutritifs.

La présence des bactéries dans un hydrolat normalement acide indique donc une altération déjà avancée, tandis que l'existence de bactéries dans une eau naturellement neutre n'est un signe d'ancienneté qu'autant que ces bactéries sont très abondantes, et même qu'elles sont privées de vie. Les champignons présentent eux-mêmes des caractères fort importants à ce point de vue; l'observation permet de constater, en effet, que lorsque l'eau est très ancienne et par conséquent altérée, ces champignons qui prennent l'aspect de flocons épais, denses, bruns ou noirs, présentent alors des particularités morphologiques tout à fait spéciales.

L'étude *chimique* des altérations que les eaux distillées éprouvent par suite du développement des microorganismes n'a pas donné des résultats bien satisfaisants; cela n'a rien qui doive surprendre si l'on songe que, sauf quelques rares exceptions (eau de laurier-cerise par exemple), nous ne connaissons guère de procédés d'essais qualitatifs et quantitatifs permettant d'apprécier la valeur exacte d'une eau distillée déterminée.

Toutefois, on a pu rattacher directement à la présence de bactéries les colorations observées dans un certain nombre d'hydrolats. Ainsi, dans une eau de fleur d'oranger possédant une teinte verte très foncée, VIRON (1) a pu caractériser la présence de trois pigments fixes; le premier était soluble dans l'alcool méthylique et dans l'eau, à laquelle il communiquait une légère teinte violacée brunissant rapidement à l'air; c'était précisément ce pigment signalé plus haut qui donnait une coloration rose avec le réactif d'ADER et de GOBLEY; le deuxième pigment se dissolvait dans l'alcool concentré en le colorant en jaune; quant au troisième pigment, qui n'a pu être isolé, il était insoluble dans les alcools éthylique et méthylique, et soluble dans l'eau, à laquelle il communiquait une belle teinte verte. VIRON a montré que ces pigments étaient des sécrétions d'organismes vivants; en effet, il a pu isoler des eaux altérées des microbes chromogènes suscep-

(1) Sur quelques matières colorantes solubles produites par des bactériacées dans les eaux distillées médicinales; *C. R. Ac. des Sciences*, CXIV, 179, 1892.

tibles de reproduire les colorations observées dans des milieux nutritifs convenablement choisis.

Dès 1841, GUIBOURT (1) s'est élevé contre « les principes erronés répandus dans plusieurs ouvrages » relativement à la conservation des hydrolats. Il considère comme tout à fait mauvaise la recommandation faite par plusieurs auteurs de laisser les eaux distillées exposées au soleil et dans des vases ouverts pendant deux à huit jours après leur préparation, afin de leur faire perdre leur goût empyreumatique; il fait remarquer les actions profondément altérantes qui résultent des influences ainsi réunies de l'air, de la chaleur et de la lumière solaire. Il réproouve aussi le précepte qui conseille de laisser les hydrolats au libre contact de l'air, en les plaçant dans des flacons non bouchés, recouverts seulement d'un cornet de papier (MORELOT). Il recommande finalement de conserver les eaux distillées dans des vases de verre, et non de grès, parfaitement pleins, bouchés avec du liège fin, goudronnés et placés à la cave. Pour les besoins courants de l'officine, les bouchons de liège doivent être remplacés par des *bouchons de verre*; en effet, les eaux distillées en vidange et fermées d'un bouchon de liège, que l'on déplace plus ou moins souvent, ne tardent pas à contracter un goût de moisi provenant de la « production de mucors qui se fixent sur le liège ».

Le Codex de 1908 indique de conserver les eaux distillées « dans un lieu frais, à l'abri de la lumière, dans des vases « complètement remplis et bouchés à l'émeri ».

Ce procédé ne détruit pas les germes qui se sont introduits dans le médicament au cours de sa préparation et Virox a précisément montré que les eaux distillées, par suite de leur mode vicieux de préparation (passage à travers des serpents difficiles à nettoyer), sortent toujours de l'appareil chargées de germes. Pour obvier à cet inconvénient, il faudrait, avant chaque opération, vider le réfrigérant, et faire passer pendant une demi-heure, dans le serpent non refroidi, un courant de vapeur d'eau, pour détruire les

(1) N.-E. HENRY et G. GUIBOURT. — *Pharmacopée raisonnée ou traité de pharmacie pratique et théorique*; 3^e édition, revue et considérablement augmentée par N.-J.-B.-G. GUIBOURT, 755, Paris, 1841.

microorganismes développés depuis la dernière distillation. A la fin de la distillation, on placerait aux deux extrémités du serpentín un bouchon d'ouate pour filtrer l'air et retenir les germes. Le serpentín serait ainsi toujours prêt à fonctionner (VIRON). Pour se conserver stérile, il faudrait que l'eau distillée ainsi préparée fût recueillie dans des flacons préalablement stérilisés; d'ailleurs, pendant toutes ces manipulations, il y aurait beaucoup de chances de contamination, et, de plus, il ne serait guère facile de débarrasser des essences en excès les eaux qui en sont saturées.

Il paraît donc plus rationnel de préparer les hydrolats suivant les méthodes ordinaires, en les faisant passer toutefois de préférence à travers un serpentín purifié par la vapeur d'eau; les eaux distillées sont filtrées après un repos suffisant, enfermées dans des flacons qu'on bouche soigneusement, puis soumises à la stérilisation, soit par la chaleur à 100-115°, soit par tyndallisation. Il est bien évident que le procédé Appert peut leur être appliqué, puisqu'il concourt au même but et qu'il n'est lui-même qu'un mode de stérilisation.

Une eau distillée mérite une mention spéciale, c'est celle de *laurier-cerise*. Cette eau est rarement envahie par les microorganismes, à cause de la présence d'acide cyanhydrique. Son titre en principe actif est assez constant, si on la conserve dans un endroit frais, à l'obscurité, dans des flacons pleins et bouchés à l'émeri. DESCHAMPS (1) d'Avallon a constaté que l'addition à cette eau de 11 gouttes d'acide sulfurique pour 1000 en augmentait notablement la stabilité.

Essences.

Les essences, au point de vue pharmacologique, forment un groupe assez homogène; par contre, au point de vue chimique, elles sont constituées par des principes très différents les uns des autres, de telle sorte que chaque essence subit des altérations particulières en rapport avec sa composition. Ces

(1) Note sur l'eau distillée de laurier-cerise; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XI, 175, 1847.

altérations ont fait, pour les essences les plus importantes et les plus usitées, l'objet de travaux spéciaux, dont on trouve les résultats indiqués dans les traités très complets qui ont été publiés sur les essences (1).

Nous avons déjà eu l'occasion de mentionner quelques-unes de ces altérations (oxydation de l'aldéhyde benzoïque et de l'aldéhyde cinnamique, de l'essence de térébenthine, etc.).

D'une manière générale, les essences exposées à l'air et à la lumière absorbent lentement l'oxygène, perdent progressivement leur arôme, se foncent en couleur, s'épaississent et se transforment finalement en substances résineuses présentant une réaction acide. Ces faits sont connus depuis bien longtemps, car TH. DE SAUSSURE (2) a montré en 1820 que l'essence d'anis « concrète n'absorbe pas le gaz oxygène tant « qu'elle reste figée ; mais lorsqu'elle se liquéfie par la chaleur de l'été, et qu'elle est en couche mince, elle fait disparaître, dans deux ans, cent cinquante-six fois son volume « de gaz, en formant vingt-six fois son volume de gaz acide « carbonique ; elle ne change plus alors le volume de son « atmosphère, elle ne se concrétie plus par le froid, et elle « est beaucoup plus soluble dans l'alcool qu'avant son oxigénation ». D'après le même auteur, les *essences de lavande*, de *citron* et de *térébenthine* peuvent absorber respectivement 119 fois, 144 fois et 128 fois leur volume d'oxygène.

En général, les essences ne se solidifient pas complètement en se résinifiant ; elles laissent déposer un produit résineux d'une consistance et d'une odeur analogues à celles de la térébenthine ordinaire, et la partie qui surnage reste fluide. Si l'on vient à agiter le flacon qui renferme l'essence, la matière résineuse se dissout et perd alors la propriété de se séparer de nouveau.

Les transformations de nature chimique qui correspondent à ces changements de propriétés organoleptiques sont

(1) Par exemple, voir pour l'altération de l'essence d'anis : E. GILDEMEISTER et F. HOFFMANN. — *Les huiles essentielles*, traduction Gault, 682, Paris, 1900

(2) Observations sur la combinaison de l'essence de citron avec l'acide muriatique et sur quelques substances huileuses ; *Ann. Chim. Phys.*, XIII, 282, 1820.

extrêmement complexes et ne consistent pas seulement en *oxydations* par l'oxygène, puisque certaines peuvent s'opérer à l'abri de l'air, sous l'influence de la lumière seule. Les recherches de CIAMICIAN et SILBER sur les actions chimiques de cet agent physique, antérieurement relatées, nous ont fait connaître la nature d'un grand nombre de ces altérations.

On remarque, en général, que les essences vieilles et altérées attaquent les bouchons de liège et leur communiquent une couleur analogue à celle qui résulte de l'action de l'acide nitrique (formation de peroxydes analogues à l'eau oxygénée).

En raison de leur grande altérabilité, les essences doivent être conservées au frais, à l'abri de l'air et de la lumière, dans des flacons bouchés à l'émeri, aussi petits que possible, et complètement pleins.

Alcoolats.

Les alcoolats peuvent se conserver fort longtemps si on les soustrait à l'action de l'air et de la lumière. En dehors des réactions qui peuvent se produire entre leurs principes constituants, il n'y a, en effet, que ces deux agents extérieurs qui peuvent en déterminer l'altération. L'action néfaste de l'air et de la lumière s'exerce surtout sur les huiles volatiles qui y sont contenues. C'est ainsi qu'on a parfois constaté la formation d'un dépôt de soufre dans l'*alcoolat de cochléaria composé*.

Ferments solubles, peptones.

Les *ferments solubles* utilisés en pharmacie sont la *diastase*, la *pepsine*, la *pancréatine*, la *papaïne*; ces produits, très hygroscopiques, sont extrêmement altérables; maintenus dans l'air humide, ils ne tardent pas à se putréfier.

La *pepsine extractive*, en particulier, s'altère avec la plus grande facilité; aussi, y mélange-t-on souvent de l'amidon (*pepsine amy lacée*) ou du sucre de lait (*pepsine lactosée*), qui agissent dans une certaine mesure comme agents conservateurs.

Tous ces ferments doivent être conservés dans des flacons très secs, bien bouchés, à l'abri de toute humidité, dans un

lieu frais et obscur. Le flacon imaginé par CORNÉLIS que nous avons antérieurement décrit est tout à fait approprié à cet usage.

Malgré ces précautions, et bien que conservant leur aspect habituel, ces ferments solubles perdent peu à peu leurs propriétés fermentaires au cours de leur conservation, alors qu'ils gardent encore leurs caractères organoleptiques. La mesure de leur activité sur les divers principes sur lesquels ils agissent respectivement (matières féculentes et matières albuminoïdes) permet seule de se rendre compte de cette altération.

La diminution et la disparition du pouvoir fermentaire sont encore beaucoup plus rapides quand les ferments sont introduits dans des préparations liquides comme des élixirs. Elles se font d'ailleurs suivant un temps variable avec la nature du milieu, de sorte que la bonne conservation du médicament peut être notablement favorisée par un choix rationnel de ce dernier ; c'est ce qu'a montré P.-E. THIBAUT (1), relativement aux préparations de pepsine ; les conclusions de ce praticien ont conduit en particulier à l'établissement d'une formule d'*élixir de pepsine* (Codex de 1908) plus stable que les formules antérieures.

Les *peptones* qui s'agglomèrent et se putréfient rapidement dans l'air humide doivent être conservées comme les fermentés eux-mêmes.

Résines, gommes-résines, baumes.

Bien que certains de ces produits puissent être considérés comme représentant des drogues simples, il en est cependant un certain nombre qui sont obtenus par les pharmaciens eux-mêmes et constituent de véritables formes pharmaceutiques.

Ces principes doivent être préservés de l'air et de la lumière. Sous l'influence de l'oxygène de l'air, ils sont, en effet, le siège d'altérations diverses qui se traduisent organoleptiquement par des augmentations de consistance (*térébenthine de Bordeaux, copahu, benjoin, baume de tolu*) et, chi-

(1) THIBAUT (Pierre-Eugène). — Etude sur les préparations officinales de pepsine inscrites au Codex de 1884; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1902.

miquement, par l'oxydation des huiles essentielles ou des autres principes oxydables qu'ils peuvent contenir; la lumière agit en favorisant ces réactions, comme on peut le constater avec la *résine de gaïac* qui devient verte, avec la *gomme ammoniac* qui brunit.

L'action combinée de l'air et de la lumière détermine des modifications assez limitées, lorsque les substances sont en masses solides; les effets sont beaucoup plus prononcés lorsque cette action s'exerce sur des poudres. Aussi, ces différents médicaments, mis à l'abri de la lumière, devront-ils être conservés en masses entières et n'être réduits en poudre qu'au moment de leur emploi.

Extraits.

Les *extraits* subissent au cours de leur conservation des altérations de nature très diverse. Il peut s'y produire de simples modifications de nature physique, par exemple des dépôts, cristallisés ou non, de principes s'y trouvant à l'état de sursaturation (glucose, sels, principes actifs divers); il peut y avoir absorption d'humidité (anciens *extraits de sucs*), ou au contraire l'extrait peut se dessécher complètement (*extraits d'opium*, de *gaïac*). L'air et la lumière peuvent aussi agir chimiquement sur les principes des extraits et l'on sait précisément que, pendant la préparation des extraits, cette action nocive de l'air est très manifeste, surtout si la température est assez élevée.

Les altérations les plus importantes des extraits sont celles qui résultent du développement d'êtres organisés, mucédinées et bactéries. Les mucédinées se développent plus spécialement dans les extraits à réaction fortement acide; les autres extraits sont le plus souvent envahis par des bactéries.

Toutes ces altérations, fixation d'eau, perte d'eau, oxydations, envahissement par les microorganismes, etc., ont pour résultat de modifier la teneur des extraits en principes actifs, et par suite d'en changer considérablement la valeur thérapeutique.

L'étude *méthodique* de la diminution de la quantité des principes actifs contenus dans les extraits, au cours de la conservation de ces derniers, n'a pas été l'objet de beaucoup de recherches, bien que, cependant, cette question soit de la

plus haute importance pratique. Elle a été toutefois bien étudiée, pour les *extraits de Solanées*, dans un mémoire récent de RIBAUT (1), qui, à cette occasion, a rappelé les quelques rares recherches effectuées antérieurement sur ce sujet. H. RIBAUT a examiné divers extraits de Solanées, déjà étudiés quatre ans auparavant, sous sa direction, par BRUNET. Ce dernier auteur avait pu établir, par l'analyse d'extraits de Solanées faite cinq mois après la préparation de l'extrait, que ces médicaments étaient le siège d'une destruction partielle des alcaloïdes. Les pertes observées alors étaient d'ailleurs très faibles, et nullement de nature à porter une atteinte sérieuse à l'activité du médicament; elles s'élevaient en effet au plus à 5,5 pour 100 de l'alcaloïde primitif. Ce sont ces mêmes extraits que RIBAUT a essayés, quatre ans environ après leur préparation. Les extraits avaient été conservés dans les conditions que l'on rencontre le plus fréquemment dans les officines ou les drogueries. Les pots étaient fermés soit au moyen d'un couvercle métallique, soit au moyen d'une rondelle de carton recouverte de papier ou de parchemin ficelé autour de l'ouverture. Le lot tout entier était disposé dans une armoire, sans précautions spéciales pour le préserver de l'humidité.

Voici les résultats qui ont été obtenus :

		Perte d'alcaloïde, p. 100 de la quantité primitive.
Extrait de suc de Belladone.....	a (2)	3
— — — — —	b	45
— — — — —	D	22
— — — — —	E	3
Extrait de suc de Jusquiame....	a	69
Extrait de suc de Datura.....	a	31
— — — — —	D	8
Extrait de racine de Belladone..	A	4
— — — — —	B	3
— — — — —	C	1
— — — — —	E	12
Extrait de semence de Jusquiame.	D	19
— — — — —	E	25
— — — — —	G	24

(1) Abaissement de la richesse alcaloïdique des extraits de Solanées pendant leur conservation; *Bull. Sc. pharm.*, XV, 495, 1908.

(2) Ces indications se rapportent aux divers extraits décrits dans le cours du mémoire.

On voit, d'après ces nombres, que la destruction des alcaloïdes a été parfois très avancée. Quoique tous ces extraits aient été conservés dans des conditions identiques, on constate, d'autre part, que le degré d'altération, pour un même groupe, est très variable. Aussi l'auteur pense-t-il, sans du reste pouvoir l'affirmer, que cette disparition des alcaloïdes est due à un phénomène biologique, à l'action de microbes et de moisissures; la grande irrégularité observée dans l'intensité de la destruction est évidemment tout à fait en rapport avec cette supposition.

La conservation des extraits a excité beaucoup la sagacité des praticiens et l'on trouve, dans les traités classiques, la liste très détaillée des divers procédés qui ont été proposés (1). Il est donc inutile que nous énumérions tous ces procédés.

Il semble qu'il faille rejeter *a priori* ceux de ces derniers qui consistent à ajouter aux extraits des substances étrangères (2) qu'on incorpore à leur masse ou qu'on répand à leur surface : addition d'alcool, d'amidon, de sucre de lait, de dextrine, de poudres végétales, de glycérine. La présence de glycérine a, en particulier, le grand inconvénient de rendre très difficiles les essais qualitatifs et quantitatifs des extraits qui en contiennent.

Quant aux procédés qui ne comportent pas l'addition de substances étrangères à l'extrait, il faut dire que beaucoup de ceux qui ont été proposés font plus d'honneur à l'imagination qu'au sens pratique de leurs auteurs; nous n'en retiendrons que quelques-uns qui atteignent assez bien leur but.

On conserve généralement les extraits dans des pots en faïence, recouverts d'une feuille de carton maintenue par un parchemin ficelé autour de la partie supérieure du pot; mais il arrive le plus souvent que, lorsque le vase a été entamé, on ne recouvre plus la feuille de carton avec le parchemin, de telle sorte que les extraits se trouvent ainsi au contact de l'air humide. Pour remédier à cet inconvénient, on peut

(1) Voir E. DUPUY et H. RIBAUT. — *Cours de Pharmacie*, II, 45, 1902.

(2) Nous n'entendons parler que des additions faites en dehors des prescriptions des Pharmacopées. Ainsi l'extrait de noix vomique du Codex de 1908 comporte dans sa préparation l'addition régulière d'une certaine quantité de sucre de lait. Il en est de même de l'extrait d'*Evonymus atropurpureus*.

employer des flacons analogues aux flacons CORNÉLIS, tels que ceux imaginés par BERJOT (1). Il est d'ailleurs beaucoup plus simple de procéder comme l'indique GRANDVAL : ou bien appliquer sur le goulot des flacons une capsule de caoutchouc vulcanisé qui, par sa propre élasticité, assure une herméticité parfaite, ou mieux placer tout simplement une mince feuille de caoutchouc entre le bouchon et la partie interne du flacon. Les extraits sont ainsi parfaitement à l'abri de l'air et de l'humidité. Ces procédés très simples empêchent à la fois les extraits de se dessécher ou d'absorber de l'humidité, et ils rendent complètement inutiles l'emploi des nombreux moyens, plus ou moins compliqués, qui ont été imaginés dans le même but.

Les flacons bouchés à l'émeri sont tout à fait inutilisables pour la conservation des extraits, à cause de l'adhérence qui ne manque pas de se produire entre le bouchon et le flacon, et qui rend impossible l'ouverture de ce dernier.

Pour les extraits mous, il nous semble, comme l'a proposé HUGUET, qu'on pourrait employer très avantageusement les étuis en étain analogues à ceux dans lesquels les peintres renferment leurs couleurs, étuis dont l'emploi est courant en pharmacie pour certains médicaments comme la vaseline et diverses pommades.

Les procédés indiqués par GRANDVAL et HUGUIER permettent de conserver dans de très bonnes conditions les extraits destinés aux usages courants de la pharmacie. Remarquons d'ailleurs que les extraits sont des médicaments *stérilisables* et que la stérilisation, pratiquée méthodiquement, pourrait permettre une conservation très longue de ces médicaments. Certains pharmacologistes (2) ont d'ailleurs reconnu depuis longtemps que l'application de la méthode d'Appert aux extraits permettait d'obtenir une conservation presque indéfinie. La *stérilisation* serait donc une méthode excellente à introduire dans la pratique courante de la préparation des ex-

(1) DUCOME, DUROZIER et DESCHAMPS. — Rapport sur les appareils que M. BERJOT, pharmacien à Caen, propose pour conserver les extraits secs; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], 460, 1856.

(2) JOHN B. ENZ. — On the preservation of medicinal preparations; *Amer. Journ. of Pharm.*, XXXII, 553, 1860.

traits destinés à être consommés dans un temps assez long.

Extraits fluides. — Les extraits fluides du Codex de 1908 sont assimilables à de véritables teintures alcooliques concentrées, de sorte que les considérations émises précédemment relativement aux altérations et à la conservation de ces dernières leur sont à peu près complètement applicables. Ainsi ils donnent à la longue des dépôts tout à fait comparables à ceux qu'on rencontre dans les teintures alcooliques.

Il faut remarquer, en outre, que certains extraits fluides, l'*extrait de bourdaine* par exemple, sont préparés avec de l'alcool de titre relativement faible (30°). Il y a là une cause favorisant d'altérations, surtout lorsque l'extrait est abandonné dans des flacons en vidange et mal bouchés.

Les extraits fluides doivent toujours être conservés au frais à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre soigneusement bouchés.

Saccharolés.

Les sucres qui entrent le plus couramment dans la préparation de ces médicaments sont le *saccharose* et ses produits de dédoublement, *glucose* et *lévulose*. En dehors d'altérations particulières, spéciales à leur composition individuelle, les médicaments qui rentrent dans le groupe des saccharolés peuvent subir de nombreuses altérations, qui leur sont communes à tous et qui portent sur les sucres qui entrent dans leur composition. Nous allons passer en revue ces diverses altérations.

Le *sucré de canne* est facilement hydrolysé, soit par des agents chimiques (action des acides favorisée par l'élévation de la température), soit par des agents biochimiques (dédoublement par l'*invertine* provenant de levures alcooliques ou de moisissures).

Les produits de dédoublement du sucre ainsi hydrolysé peuvent être attaqués par des microorganismes qui leur font subir des fermentations spéciales :

La *fermentation alcoolique* s'effectue sous l'influence le divers *Saccharomyces* ; elle transforme le sucre en alcool et acide carbonique avec production d'une très petite quantité de produits secondaires, comme la glycérine et l'acide succinique.

La *fermentation lactique*, produite typiquement par le *Bacillus lacticus* Pasteur, transforme les sucres en acide lactique.

La *fermentation butyrique*, produite typiquement par le vibrion butyrique, *Bacillus butyricus* Pasteur, donne, aux dépens des sucres, de l'acide butyrique, de l'acide carbonique et de l'hydrogène.

La *fermentation visqueuse* se produit surtout dans les solutions contenant à la fois du sucre et des matières albuminoïdes. Dans cette fermentation, il se produit de la mannite, en même temps que le liquide devient filant. L'agent principal de cette fermentation est le *Bacillus viscosus* (4).

Enfin, il nous faut signaler l'envahissement possible des liqueurs sucrées par le *Leuconostoc mesenteroides* (vulgairement *frai de grenouille*), qui intervertit le sucre de canne à l'aide de l'invertine qu'il sécrète, puis se nourrit du sucre interverti qu'il brûle complètement. On sait que l'aspect gélatineux de cet organisme est dû à sa membrane très épaisse, constituée par une substance ternaire, une dextrane (SCHEIBLER), dont la nature chimique est tout à fait comparable à celle des produits gélatineux observés dans la fermentation visqueuse.

Le *lactose*, qui ne fait partie que d'un petit nombre de médicaments, comme les *extraits titrés*, les *granules*, les *poudres diluées d'alcaloïdes*, la *poudre d'opium*, etc., est un sucre peu altérable, beaucoup moins facilement hydrolysable que le sucre de canne, ne subissant pas la fermentation alcoolique sous l'influence des levures ordinaires; son altération biochimique la plus habituelle, c'est la fermentation lactique qui ne se produit d'ailleurs généralement pas dans les formes pharmaceutiques dans lesquelles il est introduit.

Ces quelques données générales sur les altérations des sucres nous rendront facilement compréhensibles les modifications les plus fréquentes qu'éprouvent les médicaments qui renferment ces principes.

Sirops. — Les sirops trop concentrés peuvent laisser cristalliser du sucre de canne; cette cristallisation se fait surtout

(4) Pour l'étude des agents qui produisent les fermentations lactique, butyrique et visqueuse, on consultera utilement : E. MACÉ. — *Traité pratique de bactériologie*, 3^e édition, Paris, 1904.

dans un endroit froid, à la cave, et on remarque qu'elle se fait plus spécialement sur la paroi du flacon qui est la plus proche de la muraille ; cela tient à ce que cette dernière agit comme réfrigérant sur la paroi du flacon qui est la plus voisine d'elle. Cette cristallisation du saccharose dans les sirops n'est en somme qu'une simple modification de concentration, qu'une altération *physique*.

Les sirops subissent fréquemment, la fermentation alcoolique résultant d'un envahissement par des *Saccharomyces* ; ils se troublent et deviennent mousseux.

Sans qu'il se produise de fermentation alcoolique, les sirops parfois se recouvrent de moisissures ; dans ce cas, l'invertine que sécrètent ces dernières dédouble rapidement le saccharose.

En dehors de ces altérations produites par des agents extrinsèques, en raison même de la composition et du mode de préparation des sirops, il peut se faire une interversion pour ainsi dire normale du sucre de canne dans certains de ces derniers.

Ainsi le saccharose s'intervertit très rapidement dans les sirops acides, comme on peut le voir d'après le tableau suivant (1).

NOMS DES SIROPS	SUCRE INTERVERTI CONTENU DANS UN LITRE DE SIROP EXPRIMÉ EN GRAMMES			
	immédiatement après la préparation	2 semaines après la préparation	7 semaines après la préparation	20 semaines après la préparation
Sirop d'acide citrique.....	5,50	104,16	175,70	178,50
Sirop d'acide tartrique.....	3,76	142,80	192,30	240,30
Sirop de chlorhydrophosphate de chaux.....	23,25			57,10
Sirop de lactophosphate de chaux.....	19,61	32,40	46,70	46,70
Sirop de phosphate acide de chaux.....	83,33	208,30	258,05	277,70
Sirop de perchlorure de fer.....	7,35	384,40	531,80	581,30
Sirop de sulfate de quinine.....	2,65	14,70	20,80	20,40

(1) H. HÉRISSEY. — De l'intervention de sucre de canne dans quelques sirops acides de la pharmacopée française ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], I, 358, 1895.

QUÉRIAULT (1) a étudié méthodiquement l'intervention du saccharose au cours de la conservation des sirops simples de Codex de 1884. Il a constaté que, dans tous les sirops *acides*, une partie du saccharose s'intervertit pendant la préparation même du sirop; la quantité de sucre réducteur augmente ensuite plus ou moins rapidement, selon que l'acide apporté par le véhicule est plus ou moins énergique.

Dans les sirops à réaction à peu près indifférente (*sirops de morphine, diacode, d'opium, de pyrophosphate de fer, de ratanhia, de gomme, de fleur d'oranger*), l'intervention est nulle pendant un certain temps et, si elle vient à se produire, c'est qu'elle résulte de l'envahissement de moisissures.

Certains sirops, comme les *sirops de chloral, d'éther, de codéine, d'aconit, de belladone et de digitale* sont à l'abri de ces altérations.

QUÉRIAULT a remarqué que, outre la température, la lumière a une action accélératrice sur l'intervention du saccharose dans les sirops acides, sauf cependant dans les sirops de sucs acides. Il pense que cette particularité peut avoir pour cause la couleur rouge de ces sirops, qui arrête une partie des rayons lumineux.

Lorsque le saccharose a été interverti dans un sirop, il se fait généralement au bout d'un certain temps une cristallisation abondante de glucose, qui occupe la plus grande partie de la masse; c'est ce qu'on constate fréquemment dans de vieux sirops de sucs de fruits, de chlorhydrophosphate de chaux, d'acide tartrique, etc.

Dans certains sirops, le sucre interverti formé peut agir chimiquement sur certains composés, comme agent *réducteur*. Cette action, favorable dans certains cas, pour le *sirop d'iodure de fer*, par exemple, est au contraire une cause d'altération profonde lorsque le principe actif du sirop se trouve réduit et passe à un état d'oxydation inférieur, comme c'est le cas pour le *sirop de perchlorure de fer* (2).

(1) De l'intervention du saccharose dans les sirops simples du Codex; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1904.

(2) J.-L.-P. DUROY. — Note sur le sirop de perchlorure de fer; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXXVII, 321, 1860.

H. HÉRISSEY. — Sur l'action inverse du perchlorure de fer officinal; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], II, 203, 1895.

Le sirop de perchlorure de fer doit être préparé extemporanément; quant au sirop d'iodure de fer, il se conserve très bien, surtout si on l'expose à la lumière, qui tend à ajouter son action réductrice propre à celles qui résultent de la présence du sucre interverti formé et de l'acide tartrique ajouté. GAY a fait judicieusement remarquer que si l'iodure de fer est conservé dans ces conditions, la matière organique, d'autre part, se modifie, de telle sorte que la conservation du sirop n'est que partielle. On pourrait d'ailleurs répondre à cette observation que la conservation parfaite de principe actif importe beaucoup plus que celle de l'excipient et que c'est la première qu'on doit surtout chercher à réaliser. L'interversion du saccharose, qui a l'inconvénient sérieux, signalé plus haut, de déterminer tôt ou tard dans le sirop la formation de glucose cristallisé, pourrait être souvent réduite à son minimum par quelques précautions observées soit au moment de la préparation, soit pendant la conservation. Ainsi, V. HARLAY (1) a montré récemment que le saccharose est totalement interverti dans le sirop iodotannique, au moment même de la préparation de ce sirop, si on dissout à *chaud* le sucre dans la solution iodotannique (présence d'acide iodhydrique dans cette dernière). Si, au contraire, la solution est faite à froid, il n'y a pas d'interversion notable, et celle-ci, si elle se produit, ne se fera que d'une façon graduelle et mettra toujours un assez longtemps pour être complète. Il y a donc lieu de préparer le sirop iodotannique à froid, et peut-être pourrait-on ajouter une faible quantité de bicarbonate de soude destiné à neutraliser l'acide iodhydrique formé au cours de la réaction d'iode sur le tannin.

Le *sirop de tolu* présente une altération spéciale qui a été souvent observée par les pharmacologistes : au contact de l'air, dans des flacons en vidange, il acquiert assez promptement, en été surtout, une odeur peu agréable rappelant celle du benzène. OLIVIERO (2) a montré que ce phénomène devait

(1) A propos du sirop iodotannique du Codex 1908; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 159, 1909.

(2) Réduction de l'acide cinnamique en cinnamène par les Mucédinées; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIV, 62, 1906.

sans doute être attribué à la réduction en cinnamène, de l'acide cinnamique contenu dans le médicament, sous l'influence de diastases sécrétées par les moisissures banales des sirops, *Aspergillus niger* et *Penicillium glaucum*. Cette action a pu être en effet réalisée expérimentalement *in vitro*.

Comment conserver les sirops ? Ceux qui sont inaltérables (ex. : sirops de chloral, d'éther) ne nécessitent aucune précaution spéciale, si ce n'est de les soustraire à l'influence de la lumière et de les mettre dans un endroit frais.

Ceux qui ne sont pas acides peuvent être conservés par le procédé Appert ou par tout autre moyen de stérilisation analogue.

Quant à ceux auxquels ce procédé ne peut être appliqué, on se contentera de les enfermer dans des flacons lavés à l'eau bouillante ; le plus souvent, en effet, les moisissures qui se développent à la surface des sirops viennent de germes adhérents au flacon.

Les sirops, surtout lorsqu'on les embouteille chauds, émettent une certaine quantité de vapeur d'eau qui se condense le long des parois internes du goulot et vient ensuite former à la surface du médicament une solution sucrée *diluée*, propre au développement des microorganismes. On devra donc tenir couchés, pendant quelque temps, après l'embouteillage, les flacons qui contiennent les sirops de façon à bien imprégner le bouchon du liquide sucré. L'agitation des sirops, renouvelée assez fréquemment (deux ou trois fois par mois) conduit au même résultat, et c'est vraisemblablement pour cette raison qu'elle agit favorablement sur la conservation des sirops.

Les antiseptiques ne doivent jamais être utilisés pour la conservation des sirops.

Miel et mellites, oxymellites. — Ces médicaments contiennent les mêmes principes sucrés que les sirops ; toutefois, le saccharose n'y existe généralement pas ou ne doit, en tout cas, s'y trouver qu'en très faible proportion. Les altérations générales des mellites, si l'on en excepte celles qui sont propres au saccharose, doivent donc être identiques à celle des sirops ; elles se produisent plus facilement encore que

chez ces derniers, parce que le miel renferme des matières étrangères et particulièrement des matières azotées qui n'existent pas dans les sucres, et constituent des agents favorisants pour le développement des diverses fermentations. Les miels qui renferment du couvain, et les mellites qui en dérivent, sont de ce fait même très facilement altérables ; ils éprouvent en très peu de temps la fermentation alcoolique et sont même susceptibles de se putréfier pendant les chaleurs de l'été. Il faut utiliser pour le miel, les mellites et les oxymellites, les mêmes procédés de conservation que pour les sirops ; la stérilisation par la chaleur conduit à des résultats excellents pour les mellites et les oxymellites.

Electuaires. — Nous laisserons de côté les *conserves*, très altérables et tout à fait tombées en désuétude ; et nous ne nous arrêterons pas sur les électuaires des anciennes Pharmacopées dont un certain nombre, contenant en grande quantité des pulpes et des mucilages, avec peu de principes salins aromatiques, étaient susceptibles de se détruire complètement en un temps assez court.

Les deux électuaires qui sont encore inscrits au Codex de 1908, l'*électuaire de copahu composé* et l'*électuaire diascordium*, sont assez peu altérables ; différents auteurs prétendent même que la conservation de ce dernier électuaire est, pour ainsi dire, indéfinie ; il s'y passe cependant des modifications qui sont attestées par une augmentation de la consistance et par un changement de la couleur, qui devient plus foncée. Les substances qui entrent dans sa composition sont d'ailleurs tellement nombreuses qu'il est impossible d'indiquer d'une manière précise les réactions compliquées qui s'y passent pendant le vieillissement ; toutefois, la couleur brun foncé observée paraît bien devoir être attribuée à la combinaison des tanins apportés par les végétaux avec le sesquioxyde de fer que contient la préparation.

Les électuaires peuvent parfois devenir la proie des insectes ou des acariens et on a vu de la *thériaque* envahie par le *Glyciphagus cursor* à un point tel que la masse tout entière n'était pour ainsi dire plus constituée que par des animalcules, vivants ou morts.

Les électuaires doivent être conservés dans des vases de

faïence ou de porcelaine bien fermés et placés dans un endroit frais et sec.

Les *saccharures granulés*, appelés vulgairement *granulés*, sont généralement hygroscopiques ; il faut donc les préserver de l'humidité en la renfermant dans des flacons bien secs et bien bouchés.

Pâtes. — Ces médicaments peuvent être conservés très longtemps sans altération à condition d'être placés dans un vase fermé, de façon à être à l'abri de la dessiccation qui les rend dures et cassantes ; dans ces conditions, les pâtes se conservent souples et molles sans qu'il soit besoin de les additionner de glycérine, comme on l'a parfois proposé.

Tablettes et pastilles. — Les tablettes et les pastilles se conservent fort bien lorsqu'elles ne sont pas exposées à l'humidité. Dans le cas contraire, il arrive souvent qu'elles se *piquent*, c'est-à-dire qu'elles apparaissent comme parsemées de petites taches circulaires, translucides, plus ou moins étendues. Cela tient à ce qu'il se développe alors des colonies de microorganismes qui intervertissent le sucre de canne et mettent ainsi en liberté du lévulose ; celui-ci attire l'humidité de l'air et donne aux petites taches correspondant aux colonies l'aspect translucide observé. Dès 1852, HURAUT (1) avait bien constaté que les parties *piquées* des tablettes contiennent du sucre réducteur et il inclinait déjà, sans bien saisir le mécanisme de l'altération, à penser que celle-ci pouvait avoir, pour cause première, le développement d'un cryptogame.

Potions et juleps.

Nous avons rangé ces médicaments après les saccharolés, parce que, sous leur forme la plus simple, ils sont constitués par des sirops dilués avec de l'eau ou avec des solutions médicamenteuses variées. Tout ce que nous avons dit de l'altération des sirops leur est donc applicable avec cette aggravation que les modifications du médicament peuvent se produire, lorsque les circonstances sont favorables, dans l'espace de quelques heures. Les potions qui renferment une infusion végétale, en particulier de l'infusion de digitale,

(1) HURAUT. — Sur l'altération des pastilles ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXI, 112, 1852.

deviennent parfois filantes et peuvent même se prendre en une gelée plus ou moins consistante. C'est qu'il s'y développe des microbes analogues au *Bacillus viscosus*, auxquels certains auteurs ont attribué des noms spéciaux, mais dont la spécificité n'a pas été toujours parfaitement établie.

Les potions et les juleps doivent être renouvelés toutes les vingt-quatre heures, surtout pendant l'été. L'habitude qu'on a de les conserver dans les chambres des malades auxquelles elles sont destinées est une circonstance qui influe défavorablement sur leur conservation. Il serait de beaucoup préférable de les conserver dans un endroit frais, moins propice à l'établissement des diverses fermentations qui se développent rapidement au contraire à une température plus élevée.

Pilules et granules.

Les pilules sont le siège de diverses réactions qui peuvent modifier plus ou moins rapidement leur nature intime; ces réactions sont évidemment variables, suivant la composition des pilules considérées; ainsi, dans les pilules contenant des sels ferreux, ces derniers tendent à s'oxyder pour passer à l'état de sels ferriques; les substances oxydables peuvent être détruites par les ferments de la gomme arabique dans les pilules qui contiennent cette dernière; certains principes chimiques ou naturels (gomme adragante) amènent un durcissement extrême des pilules, etc. Ce sont là des altérations qu'on peut assez souvent prévenir par des modes de préparation appropriés: ainsi le durcissement qui se produit par dessiccation exagérée des pilules peut être, dans une certaine mesure, évité grâce à l'incorporation d'une très petite quantité de glycérine.

Divers enrobages, comme ceux à la gélatine, au sucre, à l'argent, aux vernis, n'ont d'autre but que de soustraire le médicament au contact de l'air et d'assurer ainsi plus parfaitement sa conservation.

Les masses pilulaires doivent être conservées dans des pots de faïence munis de leur couvercle, ce dernier étant maintenu par une feuille de parchemin ficelée autour de la partie supérieure du vase.

Les pilules sont conservées dans des flacons bouchés.

Capsules et perles.

Ces médicaments se conservent bien en flacons bouchés, lorsque leur contenu n'est pas susceptible de réagir à la longue sur l'enveloppe gélatineuse qui l'entoure ; ainsi, une solution trop concentrée de créosote dans l'huile et, à plus forte raison, la créosote pure, ne peuvent se mettre en capsules. Là encore, les soins et les précautions pris au moment de la préparation auront une influence considérable sur la bonne conservation du médicament.

Cachets.

Les cachets doivent être conservés à l'abri de l'air, de la lumière et de l'humidité. Le mieux serait de toujours les renfermer dans des flacons de verre à large ouverture, bouchés à l'émeri. En effet, l'enveloppe de pain azyme qui constitue le cachet est très perméable aux influences extérieures et les médicaments qui y sont contenus ne sont guère mieux protégés que s'ils étaient directement exposés à l'air.

Comme les pilules, le contenu des cachets, soit par compression exagérée au moment de la préparation (1), soit à la suite d'une trop longue conservation, peuvent acquérir une dureté telle que le médicament n'est plus délayé dans le tube digestif où il constitue ainsi de véritables calculs intestinaux (2).

Comprimés.

On les conserve comme les cachets. Ces médicaments s'altèrent beaucoup moins rapidement que les poudres qui

(1) On est en effet souvent dans l'habitude, pour des raisons de commodité et de dosage, de mouler, sous forme lenticulaire, au moyen du compresse-doseur, les médicaments qu'on met en cachets.

(2) Voir comme exemples d'observations de cet ordre :

G. PATEIN et BROUANT. — Contribution à l'étude des calculs intestinaux d'origine médicamenteuse; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XV, 509, 1902.

PELOILLE. — Calculs intestinaux et... officinaux; *Bull. Sc. Pharm.*, XIV, 172, 1907.

A. BUISSON. — Sur des pseudo-calculs biliaires; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 540, 1908.

les constituent, parce que la surface exposée aux agents extérieurs se trouve considérablement réduite par la compression. Les poudres qui entrent dans leur composition doivent être soigneusement débarrassées de tout germe ; il est arrivé, en effet, que des comprimés d'extraits d'organes ont été entièrement détruits par des larves, ces dernières provenant d'œufs qui existaient dans la poudre d'amidon incorporée au médicament en vue de la compression. Comme les pilules et les cachets, les comprimés peuvent acquérir un durcissement tel que leur délitement devienne à peu près impossible dans le tube digestif ; cet inconvénient n'est évidemment pas à redouter pour les comprimés constitués par des principes solubles.

Huiles et graisses.

Au contact de l'air, certaines huiles absorbent une grande quantité d'oxygène, se recouvrent d'une couche ferme, résineuse et finissent même par se solidifier complètement, si elles sont en lames relativement minces ; ces huiles (huiles de lin, d'œillette, de ricin) sont dites huiles *siccatives*.

D'autres huiles au contraire ne se solidifient pas par exposition à l'air ; ce sont des huiles non siccatives (huiles d'olive, d'amande douce) ; elles se décolorent progressivement en perdant un peu de leur fluidité et acquièrent bientôt une odeur particulière, désagréable ; en un mot, elles *rancissent*. BERTHELOT (1) a montré que cette transformation résultait vraisemblablement de la transformation des éthers des graisses en glycérine et acides, avec altération consécutive de ces derniers : « ...La formation d'un acide aux dépens des
« corps gras neutres inoxydables paraît résulter de leur sépa-
« ration directe en acide et en glycérine et par conséquent
« exiger la présence de l'eau ou de l'humidité pour se déve-
« lopper. »

Il y a donc d'abord mise en liberté d'acides gras, c'est-à-dire *acétification*, puis *oxydation* consécutive de ces acides gras. Cette oxydation dépend de la nature de l'acide qui est éthérifié par la glycérine. « L'acidification, au contraire,

(1) Sur les altérations qu'éprouvent les corps gras neutres au contact de l'atmosphère ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXVII, 96, 1853.

« serait un phénomène essentiel aux corps gras neutres et
« aux éthers, en tant que formés d'une manière générale par
« les acides unis soit à l'alcool, soit à la glycérine. »

La saponification spontanée des corps gras, de l'huile de palme en particulier, avait été signalée dès 1838 par J. PELOUZE et F. BOUDET (1) qui, déjà, en avaient donné une explication exacte : « Nous ne saurions, écrivent ils, indiquer
« avec assurance la cause de cette *saponification spontanée*
« de l'huile de palmes, bien que nous ayons déjà fait plusieurs
« tentatives dans le but de la découvrir : mais l'opinion qui
« nous paraît la plus vraisemblable, c'est qu'il existe dans
« l'huile de palmes un ferment particulier, qui doit être aux
« corps gras ce que la levure de bière est au sucre, ce que
« l'émulsine est à l'amygdaline. »

En 1855, F. PELOUZE (2) revenait, dans un mémoire d'ensemble, sur les faits exposés dix-sept ans auparavant et s'exprimait ainsi :

« Les faits dont je vais maintenant présenter l'analyse
« font connaître un dédoublement très net des corps gras,
« en acides et en glycérine, sans que l'air intervienne dans
« la réaction. On peut les résumer ainsi : Lorsque les graines
« et les diverses semences oléagineuses sont soumises à une
« division qui brise les cellules et met en contact intime les
« substances dont elles se composent, les corps gras neutres
« renfermés dans ces graines se changent en acides gras et
« en glycérine. »

Dans ces temps derniers, cette saponification biochimique a donné lieu à des recherches nombreuses et à des applications pratiques du plus haut intérêt (3).

En dehors de ce dédoublement fermentaire tout à fait spécial, les huiles et les corps gras peuvent subir des altérations résultant de l'envahissement par des microorganismes susceptibles de se développer dans ces composés, comme l'ont

(1) Recherches sur les corps gras; *Journ. de Pharm.*, XXIV, 385, 1838.

(2) Mémoire sur la saponification des huiles sous l'influence des matières qui les accompagnent dans les graisses; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXVII, 321, 1855.

(3) Voir M. NICLOUX. — Contribution à l'étude de la saponification des corps gras; *Thèse doct. ès sciences*, (Historique, 8-14), Paris, 1906.

montré des recherches étendues de VAN TIEGHEM (1). Ces organismes peuvent déterminer l'acidification et l'oxydation des huiles; ils paraissent jouer, en particulier, un rôle important dans l'opération du chamoisage de peaux (2).

S'il était possible d'obtenir les huiles et les graisses sans mélange d'aucune substance étrangère et si on pouvait les protéger efficacement contre l'accès de la lumière, de l'air et de l'humidité, ces substances conserveraient indéfiniment leur état de neutralité; on a constaté, en effet, que les corps gras ensevelis avec les momies dans les tombeaux d'Egypte étaient restés neutres pendant quelques milliers d'années (3).

Dans les huiles et les graisses commerciales, les enzymes (lipases) peuvent être considérés comme ayant été détruits par la température à laquelle s'effectue le raffinage. Cependant, quand de grandes quantités de matières sont préparées par simple fusion, à basse température, la température peut ne pas être suffisamment élevée dans toute la masse pour détruire les enzymes en totalité, de sorte que ces derniers peuvent subsister en quantité suffisante pour produire l'hydrolyse et la rancidité consécutive. Les traces d'eau peuvent agir comme les enzymes à une température assez élevée.

Pour ces raisons, LEWKOWITSCH indique, comme la plus efficace et la plus digne de confiance, la méthode de conservation par le froid.

L'addition d'agents conservateurs spéciaux (sel marin, baumes, résines) peut être parfois d'une grande utilité, en particulier lorsque les corps gras offrent au développement des microorganismes des éléments nutritifs convenables, par exemple des traces de matières albuminoïdes. D'une façon générale, cette addition de substances conservatrices n'est pas admise pour les matières grasses employées en pharmacie; il y a toutefois une exception pour l'axonge (*axonge benzoïnée*).

Les corps gras doivent donc être soustraits le plus possible

(1) Sur la végétation dans l'huile; *Bull. Soc. Bot. de France*, XXVII, 353, 1880; XXVIII, 71, 1881. — Recherches sur la vie dans l'huile, *id.*, XXVIII, 137, 1881.

(2) A. PIÉDALLU. — Sur une moisissure du tannage à l'huile, le *Monascus purpureus*; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVIII, 510, 1909.

(3) J. LEWKOWITSCH. — *Technologie et analyse chimiques des huiles, graisses et cires*, traduction Bontoux, II, 608, 1909.

au contact de l'air et à l'influence de la lumière; ils doivent être conservés au frais dans des vases pleins et bien fermés. L'usage de tubes d'étain, fermés par un bouchon à vis, est très approprié à une bonne conservation des corps gras demi-solides et des *pommades*; il présente en outre de grandes commodités, car il suffit de presser légèrement la partie postérieure du tube pour faire sortir exactement la quantité nécessaire de corps gras ou de pommade.

Il n'y a rien de bien spécial à mentionner au sujet de certains produits pharmaceutiques qui rentrent dans le groupe des corps gras, comme le *beurre de muscade* et le *beurre de cacao*. Ce dernier blanchit sous l'influence de la lumière et de l'air, aussi est-on dans l'habitude de l'envelopper de papier d'étain (1).

Produits divers ne rentrant pas dans le {groupe des corps gras et pouvant être employés comme excipients des pommades.

La *cire jaune* exposée à l'air humide et à la *lumière* (2) se décolore en se transformant en cire blanche.

Le *blanc de baleine*, quand il a été bien débarrassé de l'huile qui l'imprègne, est extrêmement peu altérable; sa bonne conservation dépend donc en grande partie des soins apportés à sa préparation.

La *graisse de laine* est très peu altérable; elle ne rancit pas sensiblement au contact de l'air et n'est pas attaquée par les microorganismes.

La *vaseline* et l'*huile de vaseline* sont complètement inaltérables.

Pommades, cérats, huiles médicinales.

Les altérations que peuvent présenter ces médicaments sont de deux sortes: altérations de l'excipient et modifications des principes actifs.

(1) BAUDRIMONT a montré que l'emploi du papier d'étain pourrait être avantageusement généralisé pour la conservation d'un grand nombre de produits pharmaceutiques. (Expériences et observations sur la conservation de quelques produits altérables à l'aide du papier d'étain; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], II, 385, 1870).

(2) A. et P. BUISINE. — Contributions à l'étude de la théorie du blanchiment à l'air; *C. R. Ac. des Sciences*, CXII, 738, 1881.

Les altérations de l'excipient sont en relation avec la nature de ce dernier; très rapides dans les pommades à l'axonge et dans les huiles médicinales, elles seront nulles dans les pommades à la vaseline.

Si le principe actif est très résistant, il ne subira aucune modification (*pommade de soufre, à l'oxyde de zinc*); mais, dans la plupart des cas, il sera plus ou moins altéré lui-même sous l'influence des agents extérieurs (*pommade d'iodoforme*) et, aussi, sous l'influence des produits de décomposition de l'excipient, si cet excipient n'est pas stable (ex. : *pommade d'iodure de potassium*).

Il peut se produire ainsi des réactions complexes entre les principes actifs et l'excipient, réactions qui se poursuivent lentement et déterminent souvent une modification complète des propriétés organoleptiques elles-mêmes du médicament (ex. : *pommade citrine*).

Les huiles médicinales préparées avec des substances végétales, comme l'*huile de jusquiame* et le *baume tranquille*, sont très altérables; elles se décolorent peu à peu, surtout sous l'influence de la lumière, et rancissent très rapidement. Le baume tranquille se trouble assez souvent par suite de la précipitation des produits d'altération de la chlorophylle.

L'*huile phosphorée* est stable à l'abri de la lumière, si elle est bien préparée suivant les prescriptions du Codex inspirées des travaux anciens de Méné (1) La stabilité de l'huile phosphorée a donné lieu d'ailleurs à un grand nombre de recherches, parmi lesquelles nous citerons, comme les plus récentes, celles de H. KORTE (2) Il n'y a pas lieu de résumer toutes ces recherches qui ne conduisent pas à des conclusions présentant un intérêt pratique spécial.

Emplâtres et sparadraps.

Il n'y a guère à éviter pour ces médicaments qu'une dessiccation exagérée qui les rend cassants et leur fait perdre leurs propriétés adhésives. Il suffit donc de les conserver dans des

(1) Sur l'huile phosphorée; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], VIII, 37, 1868. — Nouvelles observations sur l'huile phosphorée; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], IX, 13, 1869.

(2) Ueber die Haltbarkeit von Phosphoröl; *Pharm. Ztg.*, LIII, 655, 1908.

réipients bien fermés et à l'abri d'une température trop élevée; cette dernière précaution est surtout importante pour les sparadraps, dont les divers feuillets, qu'il est bon d'ailleurs de séparer par un papier parcheminé, peuvent facilement adhérer entre eux.

Liquides adhésifs.

Les liquides adhésifs comme la *traumaticine*, le *collodion* et les *divers collodions médicamenteux* doivent être renfermés dans des flacons très soigneusement bouchés pour éviter l'évaporation du dissolvant. A propos du collodion, nous devons signaler la décomposition spontanée du *fulmicoton* qui en fait la base, décomposition qui a été étudiée déjà, en 1862, par DE LUCA (1). BÉCHONNET (2) a indiqué, pour conserver le fulmicoton, de le maintenir dans l'eau distillée. Il aurait ainsi conservé sans altération du fulmicoton préparé depuis plus de deux ans.

Glycérés.

La glycérine, étendue d'eau, est attaquée par les micro-organismes, comme l'ont montré les recherches de REDTENSCHER (1846), de BERTHELOT (1856), de PASTEUR, de FITZ (3) et de bien d'autres; mais la glycérine *non diluée* ne se prête pas au développement d'êtres organisés; aussi les *glycérés liquides*, conservés en flacons bouchés, constituent-ils des préparations généralement très stables. Par contre, le glycérolé d'amidon, abandonné au contact de l'air, absorbe l'humidité atmosphérique, se peuple de microorganismes, se liquéfie et prend une odeur désagréable; il peut être conservé très longtemps lorsqu'après sa préparation on l'a renfermé dans un vase bien bouché et qu'on a stérilisé le tout.

Objets de pansement.

En premier lieu, les objets de pansement peuvent subir des

(1) Recherches chimiques sur les produits de la décomposition spontanée de la pyroxyline; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XLI, 1862. — Recherches chimiques sur la décomposition spontanée de la pyroxyline; *C. R. Ac. des Sciences*, LIX, 487, 1864.

(2) *Union pharm.*, VI, 182, 1865.

(3) Ueber die Gährung des Glycerins; *Ber. d. d. chem. Ges.*, IX, 1348, 1876.

modifications de nature *physique* ; en second lieu, les principes actifs qu'ils contiennent sont souvent *chimiquement* altérés ; en troisième lieu, même aseptisés au moment de leur préparation, ils sont susceptibles, par suite d'une mauvaise conservation, d'être envahis par des microorganismes.

Comme altérations de nature physique, on peut signaler l'abaissement du *titre* médicamenteux dans les gazes et les cotons qui contiennent des principes actifs volatils comme l'iodoforme et le phénol. Yvox (1), qui a fait des recherches sur la *gaze phénolée*, a constaté que des échantillons de gaze qui n'étaient pas préparés depuis très longtemps et qui étaient dosés à 10 pour 100, ne renfermaient plus au moment de l'examen que 1,37 à 1,75 de phénol pour 100. Un échantillon préparé depuis un an environ n'en contenait plus que 0,17 pour 100. Un échantillon examiné deux jours après sa préparation en renfermait 7,05 pour 100 ; conservé dans une enveloppe de papier parchemin, placée elle-même dans une boîte de carton, il titrait après 4 jours 7 pour 100, après 7 jours 6, 59, après 12 jours 5,98.

La *gaze iodoformée* et la *gaze salolée* perdent rapidement aussi une partie de leur principe actif par évaporation.

Il y aurait lieu de rompre avec l'habitude qui consiste à enfermer le plus souvent les gazes et les cotons médicamenteux dans un simple papier parcheminé. Ces objets de pansement devraient être conservés dans des flacons à large ouverture bien bouchés, comme cela se pratique pour le *coton iode*. Certaines fabriques de pansements ont d'ailleurs pris l'habitude de livrer ainsi les gazes et les cotons médicamenteux.

Les pansements au *sublimé* nous offrent un exemple bien net d'altération du principe actif ; le sublimé est peu à peu réduit et transformé finalement en calomel.

Si les *éponges* préparées pour la chirurgie, par traitement au permanganate de potassium et au bisulfite de soude, ne sont pas très bien débarrassées par lavage de l'acide sulfureux qui les imprègne, cet acide sulfureux se transforme peu

(1) Sur la gaze phénolée; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVI, 584, 1902.

à peu en acide sulfurique et il y a corrosion du tissu de l'éponge. Par exposition à la lumière, l'*iodoforme* qui imprègne les objets de pansement subit les décompositions décrites antérieurement dans le chapitre relatif aux médicaments chimiques.

Les *catguts*, *soies*, *crins*, *drains*, etc., éprouvent à la longue des modifications qui, en changeant la texture, compromettent plus ou moins la solidité et la souplesse, et peuvent même parfois les rendre complètement inutilisables.

Lorsque les pansements doivent rester *aseptiques*, il importe de les placer dans des conditions telles qu'ils puissent rester *purs* au point de vue bactériologique. On fera donc usage de dispositifs permettant de les conserver dans les récipients mêmes, dans lesquels ils ont été stérilisés ; un grand nombre de dispositifs ont été imaginés dans ce but, variables suivant les objets à conserver ; nous nous contenterons seulement d'en indiquer l'existence.

Dans certains cas, on conserve les objets de pansement dans des liquides antiseptiques appropriées (*soies*, *catguts*, *crins de Florence*, *éponges*, *laminaires*, etc.).

Les pansements *antiseptiques* eux-mêmes doivent être conservés avec plus de précautions qu'on n'en prend généralement, car le principe actif qui les imprègne ne les défend pas toujours contre l'invasion d'êtres organisés. Ainsi, MENIER (1) a observé l'envahissement d'une gaze iodoformée par un champignon qui était vraisemblablement le *Cladosporium herbarum*.

Extraits injectables d'organes, sérums thérapeutiques, toxines et vaccins d'origine microbienne.

Le pharmacien ne confectionne pas lui-même ces médicaments qui lui sont délivrés par des préparateurs *légalement* autorisés ; il doit se contenter de les conserver dans les conditions les meilleures et d'en vérifier le bon état de conservation au moment de les délivrer.

(1) Altérations d'une gaze iodoformée par un champignon du genre *Cladosporium* ; [5], XXIII, 442, 4c91.

Lorsque ces préparations n'ont pas été faites dans des conditions d'asepsie complète, comme elles constituent d'excellents milieux de culture pour les bactéries, elles ne tardent pas à subir une véritable putréfaction qui y fait apparaître des ptomaïnes pouvant rendre leur emploi extrêmement dangereux. Si elles contiennent des germes pathogènes, ceux-ci peuvent se développer après l'administration du médicament et déterminer chez l'organisme qui fera usage de ce dernier les infections morbides correspondantes. Aussi, le Codex recommande-t-il de ne délivrer les ampoules qui contiennent des extraits organiques injectables « qu'après s'être assuré qu'un certain nombre d'entre elles, prises au hasard de la masse, ne donnent pas de culture après avoir séjourné à l'étuve chauffée à $+ 37^{\circ}$ pendant quarante-huit heures » (1).

Les *sérums liquides*, lorsqu'ils ont été infectés au moment de leur préparation, sont toujours troubles, les germes s'étant généralement développés; ces sérums doivent être rejetés.

En dehors de ces altérations résultant du développement des microorganismes, les diverses préparations physiologiques, extraits injectables, sérums, vaccins, subissent peu à peu, sans modification apparente, une diminution progressive de leur activité comparable à celle qui a été signalée pour les ferments solubles.

Cette altération est plus ou moins rapide suivant les médicaments considérés, suivant l'état des animaux qui les ont fournis, suivant les divers modes de préparation ou de conservation utilisés, etc. L'expérience seule permet de fixer les limites pendant lesquelles ces médicaments pourront être utilisés. « Les sérums thérapeutiques liquides, employés

(1) Il importe d'opérer à l'étuve et de ne pas se contenter d'un simple examen se bornant à constater que la préparation est restée limpide. Il peut, en effet, exister dans des solutions médicamenteuses restées telles des germes vivants qui attendent, pour se développer, que des circonstances favorables interviennent. C'est ainsi que dans le *soluté de gélatine* insuffisamment stérilisé, les spores du bacille du tétanos peuvent garder toute leur virulence: aussi, a-t-on constaté parfois des cas de tétanos survenus à la suite d'injections de solutés de gélatine préparées sans précaution suffisante.

« jusqu'à ce jour, conservent leurs propriétés au moins « pendant une année. » (Codex 1908.)

Le pharmacien ne peut faire plus que de placer ces médicaments dans les meilleures conditions de conservation possible, fixées par l'expérience : il doit les soustraire à l'action de la lumière et de la chaleur.

Formes pharmaceutiques diverses non encore étudiées.

Caustiques. — Le *caustique au chlorure de zinc*, divisé en flèches ou en cylindres, doit être conservé dans un flacon contenant de la chaux vive : en effet, il se liquéfie peu à peu à l'air humide. Le *caustique de Vienne* est conservé dans un flacon hermétiquement bouché, ou mieux, dans des tubes à essai scellés à la lampe, de façon à éviter l'accès de l'humidité et de l'anhydride carbonique de l'atmosphère.

Le meilleur mode de conservation des *crayons médicaux* consiste à les enfermer isolément dans des tubes de verre convenablement calibrés, que l'on peut boucher avec des bouchons ordinaires, des bouchons de caoutchouc ou des bouchons paraffinés, suivant la nature du médicament.

Les *suppositoires* et les *ovules* doivent, entre autres précautions, être préservés d'une température trop élevée qui pourrait déterminer leur fusion.

Les *cigarettes* doivent être conservées en lieu sec.

Nous n'avons envisagé dans ce travail que les formes pharmaceutiques les plus importantes et les plus usitées; celles qui n'ont pas été mentionnées ne sont pas susceptibles, d'ailleurs, de donner lieu à des observations spéciales. Leurs altérations et leur mode de conservation peuvent du reste facilement se déduire des diverses remarques faites antérieurement; ainsi, en est-il des *collyres*, des *collutoires*, des *gargarismes*, des *lotions*, des *lavements*, etc.

Quels sont les signes qui permettent de reconnaître qu'un médicament est altéré et doit être rejeté de la consommation pharmaceutique?

S'il se produit des modifications de certaines propriétés

organoleptiques, des changements de couleur, d'odeur, de saveur, de consistance, etc., etc., on se rend compte facilement, après un examen superficiel, que le médicament s'est plus ou moins profondément altéré. Il en est de même si le médicament est envahi par des microorganismes dont le développement se traduit soit par des fermentations variées, soit par la formation de mycéliums ou de dépôts organisés, soit simplement par l'apparition d'un trouble comme cela se passe avec beaucoup de bactéries.

Dans certains cas, au contraire, il n'y a aucune altération apparente, et cependant le médicament a perdu toute valeur thérapeutique, par suite de la disparition de ses principes actifs. Les altérations *apparentes* (changement de couleur, etc.) ne sont donc pas, si l'on peut dire, parallèles aux altérations *réelles*. Par contre, en effet, un médicament dont certains caractères organoleptiques sont déjà profondément modifiés peut cependant, dans une certaine mesure, avoir conservé les propriétés qui le font rechercher pour l'usage thérapeutique.

En résumé, pour juger du bon état de conservation d'une substance médicamenteuse quelconque, drogue simple ou médicament composé, il n'y a qu'un moyen sûr, c'est la détermination, par des procédés appropriés, de sa teneur en principes actifs (1).

Lorsqu'il s'agit de médicaments (graisses, dissolvants, excipients divers, etc.) auxquels cette détermination n'est pas applicable, on en prend les diverses constantes *chimiques* et *physiques* et on compare les résultats obtenus avec les données fournies par l'examen du même produit récent et bien préparé.

Enfin pour certains médicaments très complexes, comme les électuaires, certaines huiles médicinales, certains extraits il n'y a guère que l'examen des propriétés *organoleptiques*, joint à quelques essais chimiques très sommaires, qui puisse nous servir de règle pour décider si le médicament doit être rejeté ou conservé.

(1) La nécessité de la détermination de la teneur en principes actifs des drogues et des médicaments au cours de leur conservation a été nettement formulée par FILHOL. (Note sur les feuilles et les fleurs employées en pharmacie; *Journ. Pharm. et Chim.*, [3], XLI, 451, 1862.)

Il est impossible d'indiquer par des chiffres les durées de conservation des diverses formes médicamenteuses ; les altérations de divers échantillons d'un même médicament, comme nous l'avons vu pour les extraits, peuvent en effet être très différentes les unes des autres dans des conditions de conservation en apparence identiques. Seul, l'examen attentif d'un médicament déterminé peut permettre de juger de la constance de ses propriétés thérapeutiques.

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, sauf de rares exceptions, la conservation des médicaments n'a été envisagée qu'au point de vue des moyens à mettre en œuvre pour préserver ces derniers des altérations dont ils peuvent être l'objet. Il n'y a pas à rappeler maintenant ces altérations nombreuses et les procédés destinés à les prévenir ou à les retarder.

J'aurais cru sortir du cadre qui m'était tracé, en interprétant autrement qu'au point de vue *technique* la question de la conservation des médicaments. Aussi n'ai-je pas parlé que de la conservation *légal*e des médicaments et de l'obligation dans laquelle se trouvent les pharmaciens de chaque pays de se conformer aux prescriptions de leurs pharmacopées respectives, pour assurer convenablement cette conservation (1).

Nous avons pu nous rendre compte que chaque jour nous faisait connaître de nouveaux modes d'altération des médicaments, contre lesquels nous restons parfois quelque peu désarmés (perte de la radioactivité des eaux minérales, par exemple). Néanmoins, nous avons reconnu que, dans bien des cas, la connaissance exacte de la nature intime des altérations produites pouvait nous permettre de trouver des moyens efficaces de conservation. Beaucoup de procédés compliqués, dérivés d'un empirisme aveugle, ont fait place ainsi à des procédés plus simples, aussi efficaces et plus faciles à mettre en œuvre.

(1) En considérant seulement ce qui se passe dans notre pays, les renseignements fournis à ce sujet par le Codex de 1908 sont beaucoup plus complets que ceux qu'on trouvait dans le Codex de 1884. Si le pharmacien a encore quelque incertitude dans la conduite à suivre dans certains cas il consultera utilement l'ouvrage d'Yvon : *Commentaires pharmaceutiques du Codex de 1908*, 15-23, Paris, 1909.

Nous avons fait remarquer, en outre, que l'observation de certaines précautions spéciales, au moment de la préparation de certains médicaments, sans altérer en aucune façon la nature de ces derniers, en rendait néanmoins les altérations moins rapides et la conservation beaucoup plus facile.

Malheureusement, les données scientifiquement acquises sur les altérations et la conservation des médicaments paraissent être souvent bien ignorées ou, tout au moins, presque complètement méconnues dans le domaine de la pratique pharmaceutique courante. Les officines sont ordinairement garnies de multiples rangées de bocaux, d'une couleur le plus souvent uniforme, choisie sans discernement (1), exposés en pleine lumière, plus ou moins incomplètement remplis, fermés souvent avec une simple capsule de fer-blanc. A la cave, dans les magasins de réserve, les médicaments sont renfermés le plus souvent dans des vases trop grands et sont mal protégés contre les influences extérieures, celle de l'atmosphère en particulier. Il semble parfois qu'on accumule à plaisir les conditions les plus favorables pour que les agents d'altération puissent le mieux exercer leur action.

Pour les médicaments dits *officinaux*, le pharmacien ne doit pas se contenter d'en effectuer soigneusement et consciencieusement la préparation; il doit continuer ses soins au médicament une fois préparé; il doit s'efforcer de le soustraire aux multiples causes d'altération qui l'environnent : air, humidité, lumière solaire et même lumière artificielle, chaleur, microorganismes, parasites, etc.

Ce côté de la pratique pharmaceutique est certainement un peu négligé; il y a là un état de choses qui nécessiterait quelques améliorations avisées; ce doit être la tâche de tout pharmacien soucieux de son art et désireux de ne livrer aux malades que des médicaments irréprochables.

(1) On voit très souvent des bocaux en verre bleu ou violet, c'est-à-dire d'une couleur laissant passer précisément les radiations lumineuses les plus actives au point de vue chimique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Cet index contient seulement la liste des mémoires et des ouvrages cités dans la thèse, mais non celle de tous les travaux qui ont dû être consultés.

- ALLAIN (L.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], II, 252, 1895.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIV, 162, 1906.
ANDOUARD (A.). — *Nouveaux éléments de pharmacie*, 6^e édition, Paris, 1905.
APPERT. — *Le livre de tous les ménages ou l'art de conserver pendant plusieurs années toutes les substances animales et végétales*; 2^e édition Paris, 1811.
BARNOUVIN. — *Thèse pharm. sup.*; Paris, 1896.
BATTANDIER. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XXIV, 214, 1876.
BAUDRIMONT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], II, 385, 1870.
BÉCHONNET. — *Union pharm.*, VI, 182, 1865.
BERTHELOT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXVII, 96, 1855.
BERTRAND (G.). — *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVII, 1269, 1903.
BIASOLETTI. — *Di alcune Alghe microscopiche*, Trieste, 1832.
BOUCHARDAT (A.). — *Thèse agrég. méd.*, Paris, 1833.
BOUGAULT (J.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VIII, 213, 1898.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVI, 49, 1902.
BOULLAY. — *Ann. Chim.*, [1], XLIV, 180, 1802.
— — *Bull. de Pharm.*, I, 224, 1809.
BOURQUELOT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IV, 481, 1896.
— — *C. R. Soc. Biol.*, [10], IV, 25, 1897.
— — *C. R. Soc. Biol.*, [10], IV, 402, 1897.
— — *Congrès international de médecine. Section de thérapeutique*; 110, Paris, 1900.
BOURQUELOT. — *Congrès international de médecine. Section de thérapeutique*; 520, Paris, 1900.
BOURQUELOT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XIX, 473, 524, 1904.
BOURQUELOT et HÉRISSEY. — *Ann. Chim. Phys.*, [7], XXVII, 1902.
BRETEAU. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 474, 1906.
BRETEAU et WOOG. — *C. R. Ac. des Sciences*, CXLIII, 1193, 1906.
BUISSINE (A. et P.). — *C. R. Ac. des Sciences*, CXII, 738, 1881.
BUISSON (A.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 540, 1908.
BURCKER (E.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], XXX, 57, 1894.

- CARLES. — *Thèse pharm.*; Paris, 1871.
- CHASTAING. — *Thèse agrég. sc. nat. (Pharm.)*; Paris, 1879.
- CIAMICIAN. — *Bull. Soc. Chim.*, n° du 5 août 1908.
- CIAMICIAN et SILBER. — *Atti R. Accad. dei Lincei Roma*, [5], XI, 1^{er} sem., 277, 1902.
- CIAMICIAN et SILBER. — *Atti R. Accad. dei Lincei Roma*, [5], XI, 2^e sem., 145, 1902.
- CIAMICIAN et SILBER. — *Atti R. Accad. dei Lincei Roma*, [5], XV, 2^e sem., 529, 1906.
- CIAMICIAN et SILBER. — *Ber. d. d. chem. Ges.*, XL, 2415, 1907.
- — *Ber. d. d. chem. Ges.*, XLI, 1071, 1908.
- — *Ber. d. d. chem. Ges.*, XLI, 1928, 1908.
- COMMAILLE. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], XXV, 409, 1859.
- CORNÉLIS. — *Union pharm.*, XIV, 322, 1873.
- COUSIN et HÉRISSEY. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVI, 487, 1907.
- — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 49, 1908.
- — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVIII, 193, 1908.
- CURIE et LABORDE. — *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVIII, 1450, 1904.
- DEJEAN. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 274, 1909.
- DESCHAMPS. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XI, 175, 1847.
- DITTE et METZNER. — *C. R. Ac. des Sciences*, CXV, 938, 1892.
- DUCLAUX. — *Traité de microbiologie*, Paris, 1897-1901.
- DUCOM, DUROZIER et DESCHAMPS. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], 460, 1856.
- DUPUY et RIBAUT. — *Cours de pharmacie*, Paris, 1902-1904.
- DUROY (J.-L.-P.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXXVII, 321, 1860.
- EDER. — *Monatsh. Chem.*, [6], 502, 1885.
- EWERS. — *Arch. der Pharm.*, CCXXXVII, 49, 1899.
- ENZ. — *Journ. of Pharm.*, XXXII, 553, 1860.
- FALIÈRES. — *Union pharm.*, IV, 107, 1863.
- FILHOL. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XLI, 451, 1862.
- FISCHER (A.). — *Pharm. Centralh.*, XLVIII, 57, 1907.
- FITZ. — *Ber. d. d. chem. Ges.*, IX, 1348, 1876.
- FLEURY (G.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XXV, 34, 1877.
- — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VI, 97, 1897.
- GAY (F.). — *Thèse pharm.*, Montpellier, 1883.
- — *Thèse agrég. sc. nat. (Pharm.)*, Paris, 1884.
- GILDEMEISTER et HOFFMANN. — *Les huiles essentielles*, traduction Gault, Paris, 1900.
- GOETTLING. — *Bulletin de Pharmacie*, I, 220, 1809.
- GORIS et FLUTEAUX. — *Bull. Sc. pharm.*, XVI, 103, 1909.
- GOSIO. — *D'après Revue d'hygiène et de police sanitaire*, XXIII, 75, 1901.
- GUÉGUEN. — *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1899.
- GUIBOUT. — *Pharmacopée raisonnée*, 3^e édition. 753, Paris, 1841.

- HARLAY (V.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 159, 1909.
HENRY et GUIBOUT. — *Pharmacopée raisonnée*, Paris, 1828.
HÉRISSEY. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], I, 358, 1895.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], II, 203, 1895.
HÉROUARD. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XLII, 1862.
— — *Union pharm.*, IV, 173, 1863.
HURAUT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXI, 112, 1852.

ISNARD. — *Union pharm.*, XLIX, 442, 1908.

JABOIN et BEAUDOIN. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 15, 1908.
JAHN. — *Arch. der Pharm.*, [2], XXII, 40, 1840.
KOLB. — *C. R. Ac. des Sciences*, LXV, 530, 1867.
KORTE. — *Pharm. Ztg.*, LIII, 635, 1908.

LÉMERY. — *Pharmacopée universelle*, Paris, 1697.
LERAT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XIX, 10, 1904.
LESURE. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXXII, 474, 526, 1908.
LEWKOWITSCH. — *Technologie et analyse chimiques des huiles, graisses et cires*, traduction Bontoux, II, 608, 1909.
LUCA (DE). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XLI, 1862.
— — *C. R. Ac. des Sciences*, LIX, 487, 1864.
LUMIÈRE (A. et L.). — *Revue gén. chim. pure et appliquée*, VII, 111, 241, 1904.

MACÉ. — *Traité pratique de bactériologie*, 5^e édition, Paris, 1904.
MARCHAND. — *C. R. Ac. des Sciences*, LXXXVII, 761, 1878.
MARTY. — *Union pharm.*, XIX, 481, 1888.
MÉHU. — *Thèse doct. méd.*, Paris, 1865.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], VIII, 37, 1868.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], IX, 13, 1869.
MÉNIER. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], XXIII, 448, 1891.
MÉNIÈRE. — *Union pharm.*, I, 365, 1860.
MÉNICAUT. — *Journ. de Pharm.*, XXI, 394, 1835.
MEYER. — *Ber. d. d. chem. Ges.*, XX, 1725, 2970, 1887.
MOISSAN. — *Traité de chimie minérale*, Paris, 1904.
MORELOT. — *Cours élémentaire théorique et pratique de pharmacie chimique*, Paris, 1803.
MOUREU. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVII, 49, 1900.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIV, 337, 1906.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXVI, 99, 378, 1907.
— — *Revue scientifique* [5], IX, 353, 1903.

NAUDIN et MONTHOLON. — *C. R. Ac. des Sciences*, LXXXIII, 345, 1876.
NICLOUX. — *Thèse doct. ès sciences*, Paris, 1906.

OLIVIERO. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIV, 62, 1906.

- PATEIN et BROUANT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XV, 509, 1902.
PELOILLE. — *Bull. Sc. pharm.*, XIV, 172, 1907.
PELOUZE. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3], XXVII, 321, 1853.
PELOUZE et BOUDET. — *Journ. de Pharm.*, XXIV, 385, 1838.
— — *Pharmacopœa helvetica, editio quarta, édition française*, 1907.
PIÉDALLU. — *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVIII, 510, 1909.
PLANCHE. — *Journ. de Pharm.*, [2], VI, 23, 1820.
PLANCHON (L.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VII, 537, 1898.
PRUNIER (L.). — *Médicaments chimiques*, Paris, 1896.
— — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IX, 431, 1899.

QUÉRIALTY. — *These doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1904.

REGNAULD (J.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], X, 435, 1884.
RIBAUT. — *Bull. Sc. pharm.*, XV, 495, 1908.
RICHE. — *C. R. Ac. des Sciences*, LXV, 530, 1867.
ROSENTHALER et MEYER. — *Arch. der Pharm.*, CCXLVII, 28, 1909.

SAPIN. — *Revue pharm. des Flandres*, XI, 65, 1895.
SAUSSURE (TH. DE). — *Ann. Phys. Chim.*, XIII, 282, 1820.
SCHOORL et VAN DEN BERG. — *Ber. d. d. pharm. Ges.*, XV, 387, 1905.
SONNERAT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], VII, 492, 1883.
SOULÈS. — *Thèse pharm.*, Paris, 1859.
STRUVE. — *Ann. der Chem. und Pharm.*, CLXIII, 165, 1872.

TANRET (C.). — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], XXIX, 63, 1894.
TANRET (G.). — *Thèse doct. méd.*, Paris, 1905.
TELMON. — *Thèse pharm.*, Montpellier, 1895.
THIBAUT (P.-E.). — *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1902.
TIEGHEM (VAN). — *Bull. Soc. bot. de France*, XXVII, 353, 1880.
— — *Bull. Soc. bot. de France*, XXVIII, 71, 137, 1881
TSCHIRCH. — *Handbuch der Pharmakognosie*, 378, Leipzig, 1909.

VIDAU. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XX, 349, 1879.
VIGNON. — *C. R. Ac. des Sciences*, CXVII, 793, 1893.
VIREY. — *Traité de pharmacie théorique et pratique*, Paris, 1811.
VIRON. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], XXIII, 592, 1891.
— — *C. R. Ac. des Sciences*, CXIV, 179, 1892.
YOGEL. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [2], I, 194, 1815.

WAAL (DE). — *D'après Ap. Ztg.*, XXII 929, 1907.
YVON. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVI, 584, 1904.
— — *Commentaires pharmaceutiques du Codex de 1908*, Paris, 1909.
-

INDEX ANALYTIQUE

Acétaldéhyde.....	14	Acide sulfurique.....	44
Acétanilide.....	73	— tartrique.....	69
Acétate d'ammonium.....	68	— trimésique.....	16
— de potassium.....	73	— tiglique.....	16
— d'éthyle.....	66	— truxillique.....	16
Acétone.....	16,	Adrenaline.....	27, 72
Acétones.....	14,	Aéroxydases.....	95
Acétonylurée.....	17	Air.....	8
Acétophénone.....	14	Aïrol.....	66
Acétophénopinacone.....	14	Alcalis organiques.....	71
Acétylengénol.....	27	Alcaloides.....	71
Acétylganacol.....	27	— non oxygénés.....	71
Acide acétique.....	16,	— oxygénés.....	71
— aminoisobutyrique.....	17	Alcoolat de cochlearia composé... 109	
— angélique.....	16	Alcoolats.....	109
— azotique.....	44	Alcoolature de digitale.....	98
— azotique alcoolisé.....	100	Alcoolatures.....	32, 98
— borique.....	44	Alcool benzylique.....	14
— bromhydrique.....	43	Alcoolés acides.....	99
— butyrique.....	16	— de sels métalliques.....	100
— cafétannique.....	27	Alcool éthylique.....	14, 65
— caproïque normal.....	17	Alcools.....	65
— carbonique.....	9,	Aldéhyde anisique.....	15
— chlorhydrique officinal.....	43	— benzoïque.....	14
— chromique.....	44	— hexylénique.....	17
— cinnamique.....	16	Aldéhydes.....	14, 67
— citrique.....	70	Algues.....	21
— cyanhydrique.....	72	Alloxane.....	15
— fumarique.....	16	Alloxantine.....	15
— gallique.....	27,	Altérations apparentes.....	135
— isodécylique.....	17	— réelles.....	135
— lactique.....	69	Alun de potassium.....	54
— maléique.....	16	— de sodium.....	54
— oxybutyrique.....	17	— desséché.....	54
— phosphorique.....	44	Ammoniaque.....	15
— picrique.....	73	Amylase.....	30
— propiolique.....	16	Anaéroxydases.....	95
— propionique.....	16	<i>Anguilla aceti</i>	21
— pyrotartrique.....	16	Anhydride arsénieux.....	44
Acides carboxylés.....	16	Aniline.....	27, 71
Acide succinique.....	16	— pour rouge.....	27

Anthracène.....	46	Bromal.....	68
<i>Anthrenus scrophulariæ</i>	21	Brome.....	35
— <i>va. ius</i>	21	Bromhydrate de cicutine.....	71
Antimoine.....	37	Bromoforme.....	62
Antimoniate acide de potassium... 54		Bromure d'ammonium.....	51
Apomorphine.....	71	— de lithium.....	51
Apozèmes.....	86	— de potassium.....	51
Aristol.....	66	— de sodium.....	51
Archéнал.....	73	de strontium.....	51
Arséniate de sodium..... 52,	54	ferreux.....	51
— ferreux.....	54	Bromures.....	51
Arsenic.....	76		
<i>Aspergillus niger</i> 83,	120	Cachets.....	124
— <i>repens</i>	90	<i>Calandria oryza</i>	21
Aspirine.....	73	Calomel.....	48
Azotate d'ammonium.....	54	Camphorate de pyramidon.....	27
— de baryum.....	54	Cantharidine.....	70
— de plomb.....	54	Caoutchouc.....	65
— de potassium.....	54	Capsules.....	124
— neutre de bismuth.....	54	Carbonate de calcium.....	54
Azotite de potassium.....	54	— de lithium.....	54
— de sodium.....	54	— de magnésie.....	54
Axonge benzoinée.....	127	— de manganèse.....	54
		de plomb.....	54
<i>Bacillus</i>	104	— de potassium.....	54
— <i>butyricus</i>	116	— de strontium.....	54
— <i>lacticus</i>	116	— ferreux.....	53
— <i>viscosus</i> 116,	123	— neutre de sodium cristallisé..	54
Baryte.....	45	— — sec.....	54
Baume de tolu.....	110	Carbure de calcium.....	58
Baumes.....	110	Carvacrol.....	27
Baume tranquille.....	129	Carbone.....	16
Benjoin.....	110	Catguts.....	132
Benzoate d'ammonium.....	69	Causes extrinsèques d'altération... 8	
— de mercure.....	69	— intrinsèques d'altération.....	23
Benzoin.....	14	Caustique au chlorure de zinc....	134
Benzonaphtol.....	73	— de Vienne.....	134
Benzophénone..... 14,	45	Caustiques.....	134
Benzoquinone.....	14	Cérats.....	128
Benzoquinone.....	14	Chaleur.....	10
Bérol.....	73	Champignons.....	21
Beurre de muscade.....	128	Charbon.....	37
de cacao.....	128	Chaux caustique.....	45
Bicarbonate de potassium.....	54	Chloralamide.....	68
— de sodium.....	56	Chloralammonium.....	68
Bichromate de potassium.....	54	Chloralformiamide.....	68
Bioxyde de manganèse.....	46	Chloral hydraté.....	67
Bioxydes.....	45	Chloralimide.....	68
Bismuth.....	38	Chloraluréthane.....	68
Bisulfites alcalins.....	55	Chlorate de potassium.....	54
Borate de sodium.....	54	Chlorate de sodium.....	54
Bouillons.....	86	Chlorhydrate d'apomorphine.....	27

Chlorhydrate de cocaïne.....	71, 92	Déhydrodiisoeugénol.....	28
Chloroforme.....	58	Déhydrodimorphine.....	27
Chlorure d'ammonium.....	47	Déhydrodivanilline.....	14, 28
— de baryum.....	47	Dérivés nitrés aromatiques.....	15
— de calcium.....	47	Dessiccation.....	31, 6
— de chaux.....	54	Diastase.....	109
— de magnésium.....	47	Diéthylbromoacétamide.....	73
— de manganèse.....	47	Digitaline.....	73
— de méthyle.....	66	Diiodoforme.....	64
— de potassium.....	47	Distillbène.....	16
— de sodium.....	47	Dithymol.....	28
— de soude.....	55	Drains.....	132
— d'éthyle.....	66	Dulcite.....	14
— d'or et de sodium.....	48		
Chlorures.....	47	Eau.....	10, 38
Cicutine.....	71	— de brome.....	35
Cigarettes.....	134	— de chaux.....	45
Cire jaune.....	128	— de chlore.....	35
Citrate d'argent.....	70	— de fleur d'oranger.....	20, 105
— de fer ammoniacal.....	70	— de laurier-cerise.....	107
— de magnésie.....	70	— de Rabel.....	23, 99
<i>Coccoclhoris</i>	104	— oxygénée.....	39
<i>Coccotrypes dactyliperda</i>	21	— régale.....	44
Codéine.....	73	— stérilisée.....	39
Collodion.....	130	Eaux distillées.....	102
Collodions médicamenteux.....	130	— médicamenteuses.....	88
Collutoires.....	134	— minérales.....	41
Collyres.....	134	— sulfureuses.....	40
Composés oxygénés de l'azote.....	9	Électricité.....	19
Comprimés.....	121	Électuaire de copahu composé.....	121
Concrescibilité.....	6	— diascordium.....	121
Condiments.....	6	Électuaires.....	121
Conservation au point de vue légal.....	137	Elixir de cola.....	99
Conserves.....	121	— de Garus.....	99
Copahu.....	110	— dentifrice.....	99
Corps simples.....	34	— de pepsine.....	99, 100
Cotons médicamenteux.....	131	— de terpine.....	99
Crayons médicamenteux.....	134	— parégorique.....	99
Créosol.....	27	Elixirs.....	99
Créosote.....	66	Embaumement.....	6
Crésols.....	27	Émétique.....	73
Crins.....	132	Emplâtres.....	129
Cryptogames.....	21	Émulsine.....	30
Cuivre.....	38	Émulsions.....	87
Cyanogène.....	16	Enzymes.....	25
Cyanure de mercure.....	73	Éponges pour la chirurgie.....	131
— de potassium.....	72	Ergotinine.....	71
— de zinc.....	73	Érythrite.....	14
Cyclohexanone.....	17	Érythrocentaurine.....	17
Cytases.....	30	Éserine.....	27, 71
		Espèces.....	78
Déhydrodieugénol.....	28	Éther officinal.....	66

Éthérolés.....	101	Gentiobiase.....	30
Essence de térébenthine.....	65	Glucose.....	14, 74, 115
Essences.....	65, 107	Glucosides.....	73
Éthylaniline.....	27	Glucosone.....	14
Éthylchloraluréthane.....	68	<i>Glæocapsa</i>	104
Eugénol.....	28	Glycérés.....	130
Exalgine.....	73	Glycérine.....	14, 73, 130
Extrait de bistorte.....	28	Glycérolé d'amidon.....	130
— de cachou.....	28	Glycérophosphate de sodium.....	73
— de cola.....	28	<i>Glyciphagus</i>	21
— de gaïac.....	111	— <i>cursor</i>	121
— de noix vomique.....	113	— <i>domesticus</i>	21
— d'opium.....	111	Gomme ammoniacque.....	111
— de quinquina.....	28	Gomme arabique.....	25, 86
— de racine de belladone.....	112	Gommes-résines.....	110
— de ratanhia.....	28	Gouttes amères de Baumé.....	100
— de rhubarbe.....	28	Graisse de laine.....	128
— de semence de jusquiame.....	112	Graisses.....	125
— de suc de belladone.....	112	Granules.....	116, 123
— de suc de datura.....	112	Granulés.....	122
— de suc de jusquiame.....	112	Gutta-percha.....	65
— de <i>Viburnum prunifolium</i>	28		
— d' <i>Eronymus atropurpureus</i>	113	Huile d'amande douce.....	125
Extrait fluide de bourdaine.....	115	— de jusquiame.....	129
Extraits.....	111	— de lin.....	125
— de solanées.....	112	— de ricin.....	125
— de sucs.....	111	— de vaseline.....	128
— fluides.....	115	— d'œillette.....	125
— injectables d'organes.....	132	— phosphorée.....	129
— titrés.....	116	Huiles.....	125
		— médicinales.....	128
Fer.....	38	<i>Hormodendron</i>	90
Fermentation acétique.....	82, 102	Hydroanisoïne.....	14
— alcoolique.....	82, 115	Hydrobenzoïne.....	14
— butyrique.....	116	Hydrocarbures.....	15, 58
— lactique.....	82, 116	Hydrolyse.....	16, 30, 57
— visqueuse.....	116	Hydroquinone.....	14
Ferments oxydants.....	26	Hydrothymoquinone.....	14
— protéolytiques.....	30	<i>Hygrocrocis</i>	22, 89, 104
— solubles.....	24, 109	— <i>arsenicus</i>	89
Foie de soufre potassique.....	47	— <i>hydrolatorum</i>	104
Formol.....	67	Hyosciamine.....	88
Fulmicoton.....	130	Hypophosphite de calcium.....	54
		— de sodium.....	54
Gaïacol.....	73	Hyposulfite de sodium.....	54
Gargarismes.....	134	Infumation.....	6
Gaulthérase.....	30	Infusion de coquelicot.....	28
Gaze iodoformée.....	131	— de mauve.....	28
— phénolée.....	131	— de violette.....	28
— salolée.....	131		
Gazes médicamenteuses.....	131	Invertine.....	30
Gentiane.....	30	Inulase.....	30

Iode.....	35	Médicaments inorganiques.....	34
Iodoforme.....	63	— organiques.....	56
Iodol.....	71	— volatils.....	58
Iodure d'ammonium.....	52	Mellites.....	120
— de calcium.....	52	Menthol.....	73
— de plomb.....	52	Menthone.....	17
— de potassium.....	51	Mercure.....	38
— de sodium.....	52	Métalloïdes.....	34
— de soufre.....	43	Métaux.....	37
— d'éthyle.....	66	Méthode d'Appert.....	83
Iodure ferreux.....	76	Méthylaniline.....	27
— mercureux.....	52	Méthyléthylacétone.....	17
— mercurique.....	52	Microbiologie.....	21
Iodures.....	51	<i>Micrococcus</i>	88, 104
Isobarbalome.....	27	<i>Microhaloa</i>	104
Isoeugénol.....	29	Miel.....	120
Isohydrobenzoïne.....	14	Minium.....	46
Isosulfocyanate d'allyle.....	66	Momification.....	6
Juleps.....	122	Monochloralantipyrine.....	68
Kermès minéral.....	46	Monosulfure de potassium.....	76
Lactase.....	30	— de sodium.....	47, 76
Lactate d'argent.....	70	Morphine.....	27
— de strontium.....	69	Mucilages.....	86
— ferreux.....	69	Mucorinées.....	90
Lactose.....	74, 116	Mutisme.....	83
<i>Lasioderma serricorne</i>	21	<i>Mycoderma vini</i>	102
Lavements.....	134	Myrosine.....	30
<i>Leptothrix</i>	88, 104	Naphtol α	27
<i>Leucognostoc mesenteroides</i>	116	Naphtol β	27, 73
Lévulose.....	115	Naphtylamine.....	27
Levures.....	90, 115	Neuronal.....	73
Limonade chlorhydrique.....	87	Nicotine.....	71
— citrique.....	87	Nitrate acide de mercure.....	54
— lactique.....	87	Nitrite d'amyle.....	66
— sulfurique.....	87	Objets de pansements.....	130
— tartrique.....	87	Or.....	8
Limonades.....	87	Orthonitrobenzaldéhyde.....	15
Lipases.....	127	Ovules.....	134
Liqueur de Fowler.....	89, 91	Oxybromure de carbone.....	62
Liquides adhésifs.....	130	Oxychlorure de carbone.....	59
Lotions.....	134	Oxydases.....	95
Lumière.....	11	Oxyde de bismuth hydraté.....	46
Magnésie calcinée.....	45	— de plomb.....	46
— hydratée.....	45	— de zinc.....	46
Maltase.....	30	Oxydes de fer.....	46
Mannite.....	14	— de mercure.....	46
Médicaments chimiques.....	34	— métalliques.....	45
— galéniques.....	77	Oxygène.....	9, 35
		Oxyiodogallate de bismuth.....	66
		Oxymellites.....	120

Oxymorphine.....	27	Potions.....	122
Ozone.....	9	Poudre d'écorce de racine de gre-	
		nadier.....	80
Pancréatine.....	109	Poudre de quinquina.....	79
Pansements antiseptiques.....	132	— d'opium.....	116
— aseptiques.....	132	Poudres.....	79
— au sublimé.....	131	— composées.....	81
Papaine.....	30, 109	— diluées d'alcaloïdes.....	116
Paratoluidine.....	27	<i>Plinus fur</i>	21
Pastilles.....	122	— <i>latro</i>	21
Pâtes.....	122	— <i>brunneus</i>	21
Pectinase.....	130	Pulpe de tamarin purifiée.....	82
<i>Penicillium brevicaula</i>	91	Pulpes.....	82
— <i>crustaceum</i>	91	Purpurogalline.....	27
— <i>glaucum</i>	69, 83, 120	Pyramidon.....	27, 73
Pentasulfure d'antimoine.....	46	Pyrocatechine.....	27
Pepsine.....	30, 109	Pyrogallol.....	27, 66
— amylacée.....	109		
— extractive.....	109	Quinhydrone.....	14
— lactosée.....	109	Quinine.....	71
Peptones.....	110	Quinone.....	14
Perchlorure de fer.....	48		
Perles.....	124	Radioactivité des eaux minérales..	41
Permanganate de potassium.....	54	Réductions.....	14, 57
Peroxydes.....	45	Résine de gaiac.....	111
Persulfure de fer hydraté.....	76	Résines.....	110
Phénacétine.....	73	Résorcine.....	66
Phénol.....	627, 66	Rhamnase.....	30
Phénols.....	65	<i>Rhizoglyphus</i>	21
Phosphate diacide de calcium.....	54	Rongeurs.....	20
— disodique.....	54		
— monoacide de calcium.....	54	Saccharine.....	73
— neutre de calcium.....	54	Saccharolés.....	115
Phosphore.....	36	<i>Saccharomyces</i>	24, 115
— rouge.....	37	Saccharose.....	74, 115
Phosphure de zinc.....	43	Saccharures granulés.....	122
Pigments des eaux distillées.....	103	Salicylate de bismuth.....	70
Pilules.....	123	— de lithium.....	70
Pipérazine.....	71	— de sodium.....	70
Polymérisation.....	57	Santonine.....	17, 70
Polysulfure de calcium.....	76	Saponification spontanée des corps	
— de potassium.....	76	gras.....	126
— de sodium.....	47, 76	Savons.....	68
Pommade citrine.....	129	Scission.....	16, 57
— d'iodoforme.....	129	Sel de Schlippe.....	46
— d'iodure de potassium.....	129	Sels de fer au minimum.....	53, 76
Pommades.....	128	Sels minéraux efflorescents.....	54
Potasse hydratée.....	45	Séminase.....	30
Précipité blanc.....	48	Sérums thérapeutiques.....	132
Présure.....	30	— liquides.....	133
Protochlorure de fer.....	48	Sesquicarbonat d'ammonium.....	56
<i>Protococcus</i>	104	Sesquioxyde de fer hydraté.....	46

<i>Sidotropa panicea</i>	21	Solution de phosphate de soude....	88
Silicate de potassium dissous.....	56	— de salicylate de sodium.....	88
<i>Silvanus</i>	21	— de sulfate de sodium.....	90
Sirop d'acide citrique	117	— de sulfate de spartéine.....	89
— — tartrique.....	117	— de sulfate de zinc.....	90
— d'aconit	118	— de tartrate borico-potassique.	88
— de belladone.....	118	— de valérianate d'ammoniaque.	88
— de chloral.....	118	— de valérianate d'atropine....	88
— de chlorhydrophosphate de		— d'hyosciamine	88, 91
chaux.....	117	— d'iodure de potassium.....	89
Sirop de codéine.....	118	Solutions d'arsénites alcalins.....	76
— de digitale.....	118	Somnal	68
— d'éther	118	Soude hydratée.....	45
— de fleur d'oranger.....	118	Scufre	36
— de gomme.....	118	Soufre doré d'antimoine.....	46
— de lactophosphate de chaux.	117	Sous-acétate de plomb liquide....	68
— de morphine.....	118	Sous-nitrate de bismuth.....	56
— de perchlorure de fer... 117,	118	Sparadraps.....	129
— de phosphate acide de chaux.	117	Spartéine.....	71
— de pyrophosphate de fer....	118	Spiritueux.....	6
— de ratanhia.....	118	<i>Sterigmatocystis nigra</i>	83
— de sulfate de quinine.....	117	Stilbène.....	16
— de tolu.....	149	Strychnine	73
— diacode.....	148	Strophanthine.....	73
— d'iodure de fer	148	Sablimé corrosif	48, 131
— d'opium.....	148	Suc de cresson.....	82
— iodotannique.....	119	— de pointe d'asperge.....	82
Sirops	116	Sucrase	30
— acides.....	117	Sucs acides.....	82
Soies	132	— aqueux.....	82
Soluté de gélatine.....	133	— herbacés.....	82
Solutés médicamenteux.....	88	Sulfate d'alumine.....	54
Solution d'acétate de potassium...	89	— d'ammonium.....	54
— — de sodium.....	89	— de calcium bihydraté.....	54
— borique.....	88, 90	— de cuivre.....	54
— d'acide lactique.....	88	— de fer et d'ammoniaque....	76
— d'acide phénique.....	88	— de magnésium	54
— d'acide sulfhydrique... 43,	76	— de manganèse	54
— d'acide tartrique.....	88, 90	— de potassium.....	54
— de benzoate de sodium....	88	— de quinine.....	73
— de bromhydrate de cicutine.	88	— de sodium.....	52, 54
— de bromure de potassium. 88,	89	— de spartéine.....	71
— de chlorate de potassium...	88	— de zinc.....	54
Solution de chlorhydrate de co-		Sulfate basique de mercure.....	56
caine.....	88, 92	— ferreux	55, 76
Solution de chlorhydrate de mor-		— mercurique	56
phine	88	Sulfite acide de sodium dissous...	55
Solution de chlorhydrate de pilo-		— neutre de sodium.....	55
carpine.....	88	Sulfoantimoniate de sodium.....	46
Solution de chlorure de baryum...	89	Sulfonal.....	73
— de citrate de magnésie....	88	Sulfure d'ammonium.....	47
— d'émétique.....	90	— de fer.....	47

Sulfure de potasse.....	47	Tétraiodopyrrol.....	71
— de soude.....	47	Thériaque.....	121
Sulfures.....	46	Thymol.....	28, 66
Suppositoires.....	134	Thymoquinone.....	14
		Tisanes.....	86
Tablettes.....	122	Toxines d'origine microbienne....	132
Tanin.....	27, 66	Traumaticine.....	130
Tannage.....	6	Tréhalase.....	30
Tartrate acide de potassium.....	73	Trichlorure d'antimoine.....	48
— borico-potassique.....	69	Trional.....	73
— de sodium et de potassium.....	73	Triphénylglycol.....	15
— ferreux.....	70	Trisulfure d'antimoine.....	46
— ferrico-potassique.....	69	Trypsine.....	30
Teinture d'aconit.....	96	<i>Tyroglyphus</i>	21
— d'arnica.....	96		
— de belladone.....	96	Ural.....	68
— de Bestucheff.....	101	Uréthane.....	73
— de bulbe de cochique.....	96		
— de cachou.....	93	Vaccins d'origine microbienne....	132
— de cantharide.....	94	Valérianate d'ammonium.....	68
— de castoréum.....	96	— de zinc.....	68
— de colombo.....	96	Vanilline.....	14, 28
— d'écorce d'orange amère.....	94	Vapeur d'eau.....	9
— de girofle.....	96	Vaseline.....	128
— de jusquiame.....	96	Vases.....	19
— de kina.....	93	Vératrol.....	27
— de noix vomique.....	94	Vératrylamine.....	27
— de quinquina.....	94	Véronal.....	73
— de quinquina gris.....	96	Verres (qualités des).....	20
— de safran.....	96	<i>Vibrio</i>	104
— de valériane.....	96	Vinaigres médicinaux.....	102
— d'iode.....	97	Vins médicinaux.....	101
Teintures.....	32, 92		
<i>Tenebrio obscurus</i>	21	Xylénols.....	27
Térébenthine de Bordeaux.....	110	Xylidines.....	27
Terpine.....	73		
Tétragayacoquinone.....	28	Zinc.....	37

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE. — Notions sommaires sur les divers agents d'altération des médicaments.....	5
I. Causes extrinsèques des altérations des médicaments.....	8
1°. — Causes extrinsèques de nature physique ou chimique.....	8
2°. — Des êtres organisés ou des produits dérivant de l'activité de ces êtres organisés comme causes extrinsèques d'altération des médicaments.....	20
II. Causes intrinsèques des altérations des médicaments.....	23, 23
1°. — Causes intrinsèques de nature chimique.....	23
2°. — Causes intrinsèques de nature biologique.....	24
A. Causes d'altération de nature organisée.....	24
B. Causes d'altération de nature biochimique.....	24
DEUXIÈME PARTIE. — Altération et conservation des médicaments chimiques..	34
Médicaments inorganiques.....	34
Médicaments organiques.....	56
TROISIÈME PARTIE. — Altérations et conservation des médicaments galéniques.	77
CONCLUSIONS.....	137
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	139
INDEX ANALYTIQUE.....	143

